Über die Konstitution von Impletol, Veramon und Theobromincalcium-Calciumnitrit in gelöstem Zustande.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

vorgelegt von

Heinrich Rieder

aus Sugenheim.

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 7. 1940

1940

Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3.

1940 №133

Referent: Prof. Dr. R. Dietzel.

Korreferent: Prof. Dr. R. Pummerer.

Dekan: Prof. Dr. J. Schwemmle.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meinem Onkel
Heinrich Rieder,
Doktor der Technischen Wissenschaften,
in Dankbarkeit gewidmet.

Inhalt:

I. **Allgemeines** 7

II. **Ueber die Anwendung geeigneter Analysenverfahren** 15

1. a) Bestimmung der Dichte 17

1. b) Messung der Viskosität 18

1. c) Bestimmung der Oberflächenspannung 21

1. d) Die Bestimmung des Brechungsindex 23

1. e) Die Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit 24

2. Die Ultraviolett-Absorptionsspektralanalyse 25

3. Die Dialysenmethode 28

III. **Untersuchungsergebnisse:**

A. Coffein-Novocainhydrochlorid (Impletol) 36

B. Veronal-Pyramidon (Veramon) 49

C. Theobromincalcium-Calciumnitrit 61

IV. **Kritische Betrachtung der Untersuchungsergebnisse** 71

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Pharmazeutische und Angewandte Chemie der Universität Erlangen, das unter Leitung von Herrn Professor Dr. R. Dietzel steht, in der Zeit von Januar 1939 bis Juli 1940 durchgeführt.

Die Anregung hierzu erhielt ich von Herrn Dozenten Dr. W. Paul, der die Arbeit leitete und mir bei ihrer Ausführung mit seinem Rate jederzeit in liebenswürdiger Weise zur Seite stand.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinen hochverehrten Lehrern, insbesondere Herrn Professor Dr. R. Dietzel, für das Wohlwollen und Interesse, das sie meinen Studien entgegenbrachten, auch an dieser Stelle herzlichen Dank auszusprechen.

I. Allgemeines.

Seit dem berühmt gewordenen Versuch von Wistingshausens[1]), der auf das besondere Lösungsvermögen der Cholsäuren aufmerksam machte, indem er zeigte, daß durch eine mit Galle getränkte tierische Membran Oel in eine gallehaltige Lösung diffundiert, haben verschiedene Forscher[2]) auf die Eigenschaften gewisser organischer Säuren und Salze, in Wasser unlösliche Stoffe wie Fette, Lipoide, Purinkörper und Terpene in Lösung zu bringen, hingewiesen. Im Jahre 1916 veröffentlichte Neuberg[3]), gestützt auf ein sehr ausgedehntes Beobachtungsmaterial, die erste zusammenfassende Arbeit auf diesem Forschungsgebiet. Er hatte gefunden, daß die Alkalisalze vieler organischer Säuren, insbesondere solcher mit Bedeutung im Stoffwechsel von Tier und Pflanze, ein sehr starkes Lösungsvermögen für Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Aldehyde, Ketone, Ester, Nitrokörper, Basen der aliphatischen und aromatischen Reihe, Alkaloide, Stärke, proteine Farbstoffe, Fette und Lipoide besitzen. Diese von Neuberg als Hydrotropie bezeichnete Eigenschaft ist jedoch nicht allein auf die Salze bestimmter organischer Säuren, wie der Benzoe- und Hippursäure, der Phenole und niedermolekularen aliphatischen Fettsäuren beschränkt, sondern wurde auch in manchen Fällen an Harnstoff und Thioharnstoff beobachtet. Ganz allgemein läßt sich der Begriff „Hydrotropie" definieren als die Fähigkeit bestimmter Stoffe, die Löslichkeit in Wasser schwer löslicher Substanzen zu begünstigen oder sogar wasserunlösliche Stoffe in wässerige Lösung überzuführen. Teilweise erreicht die durch Hydrotropie bedingte Löslichkeit einer Verbindung den hundertfachen Betrag der Löslichkeit in reinem Wasser. So löst sich Phenacetin in Wasser von 15° C. nur zu 0,07%, bei Mitverwendung von toluolsulfosaurem Natrium hin-

1) Dissertation inauguralis Dorpat 1851.

2) u. a. H. Wieland und H. Sorge, Ztschr. f. Phys. Chem. **97**, 1 (1916); R. Otto, Ber. **27**, 2131 (1894); Duyk, Chem. Zentralbl. 1898, S. 892; f. Bayer, Chem. Zentralbl. 1916, I, S. 892.

3) Biochem. Ztschr. **76**, 107 (1916).

gegen bis zu 1,5%, während ein Zusatz von Natriumsalicylat die Löslichkeit von Chinin in Wasser auf das 60fache erhöht.

Eine einheitliche Erklärung für diese Erscheinung konnte in Anbetracht der ganz verschiedenen Natur von Löslichkeit begünstigenden und auch in Lösung gehenden Verbindungen bisher nicht gegeben werden. Doch weiß man, daß die Hydrotropie im Einzelfall beruhen kann auf:

1. der Fähigkeit des löslichkeitserhöhenden Salzes, hydrophile Grenzschichten auszubilden,
2. chemischen Reaktionen und, je nach Art derselben, auf der Bildung von in wässeriger Lösung beständigen Additionsverbindungen, Komplexverbindungen, Molekülaggregaten höherer Ordnung u. a.

Auch auf dem Gebiete der Arzneimittelkombinationen hat die Erscheinung der Hydrotropie große Bedeutung erlangt, wofür die arzneilich gebräuchlichen Purinderivate ein Musterbeispiel geben. So beruht der pharmakologische Effekt von Theobromin, Coffein und Theophyllin auf der stark diuretischen Wirkung, deren Ursachen eine Erweiterung der Nierengefäße ist. Da der arzneilichen Verwendung dieser Stoffe ihre geringe, im Organismus eine schwere Resorbierbarkeit bedingende Löslichkeit und damit auch eine verringerte bzw. verzögerte Wirkung entgegensteht, werden seit langer Zeit leicht lösliche Theobromin-, Coffein- und Theophyllin-Verbindungen hergestellt, die als Lösungspartner den pharmakologischen Effekt womöglich noch erhöhende Salze enthalten. Erinnert sei hier an das unter dem Namen Diuretin im Handel befindliche Theobrominnatrium-Natriumsalicylat und an das von Kaufmann hergestellte Theobromincalcium-Calciumnitrit. Letztere Verbindung besitzt im Nitrit-Partner eine energisch gefäßerweiternde und im Calcium-Partner eine weitere diuretisch wirkende Komponente.

Ebenso alt wie die Herstellung solcher Arzneimittel ist das Bestreben, Gründe für die löslichkeitsbegünstigende Wirkung des Lösungspartners zu finden, d. h. nachzuweisen, ob die Komponenten der Arzneimittelkombination in wässeriger Lösung als solche vorliegen, so daß zur Erklärung der abnormen Löslichkeitserhöhung die Hydratations-Theorie herangezogen werden muß, oder ob tatsächlich die Bildung eines molekularen Komplexes in wässeriger Lösung stattfindet. Im letzteren Falle interessiert noch die Frage, ob die Kombination, deren Existenz in fester Form als gesichert angenommen werden kann, auch in wässeriger Lösung stabil ist. In der Literatur sind zahlreiche, zur Ergründung dieses Problems geführte Untersuchungen beschrieben, die jedoch zum Teil bei ein und derselben Arzneimittelkombination zu entgegengesetzten Ergeb-

nissen führten. In Fortsetzung der von Paul mit Rupprecht und Rühl zur Beseitigung der Zweifel ausgeführten Arbeiten soll vorliegende Untersuchung einen Beitrag zur Klärung des Lösungszustandes folgender bekannter Arzneimittel darstellen:

1. Coffein-Novocainhydrochlorid (Impletol),
2. Veronal-Pyramidon (Veramon),
3. Theobromincalcium-Calciumnitrit.

Um die bei der Behandlung solcher Probleme auftretenden Schwierigkeiten zu verstehen und dem zu ihrer Lösung eingeschlagenen Weg folgen zu können, erweist sich ein kurzer kritischer, die genannten Verbindungen betreffender Ueberblick über die bisher geleistete Arbeit als notwendig.

G. Pellini und M. Amadori[4]) erblicken die Ursache der erhöhten Löslichkeit von Coffein in Natriumbenzoatlösungen in einer Komplexbildung und führen zur Begründung ihrer Ansicht die Beobachtung an, daß Coffeinzusatz anormale Erniedrigungen des Erstarrungspunktes, besonders bei verdünnten Benzoatlösungen, herbeiführt. In einer weiteren Arbeit konnten die beiden Forscher[5]) auch anormale Siedepunktserniedrigungen für Coffein bei Zugabe von Natriumsalicylat feststellen, worin sie eine weitere Bestätigung ihrer Ansicht sehen. Dementgegen sprechen die Kommentare zum DAB. 5 und DAB. 6 dieser Arzneimittelkombination den Charakter einer Verbindung ab, nachdem sich Coffein im Coffein-Natriumsalicylat durch Schütteln mit Chloroform vollkommen vom Natriumsalicylat trennen läßt. Die Erscheinung, daß die Coffeindauerwirkung auf den Muskel durch Natriumbenzoat- und Natriumsalicylat-Zufuhr beseitigt wird, führt I. Schüller[6]) auf einen extracellulären Vorgang zurück, der die Wirkung des Coffeins infolge Bildung einer komplexartigen Verbindung mit den erwähnten Salzen aufhebt. Er zeigt auch, daß die Ausschüttelbarkeit des Coffeins mit Chloroform nicht gegen diese Ansicht spricht. In dem System: Coffein + Natriumsalicylat = Coffein . Natriumsalicylat kann nämlich ein Gleichgewicht bestehen, das durch Entfernen des Coffeins mit Chloroform auf der linken Seite gestört wird, so daß weiteres aus der Verbindung stammendes Coffein auf der rechten Seite von seiner Komponente befreit wird und so durch genügend langes Ausschütteln mit Chloroform das gesamte Coffein extrahiert werden kann. In Uebereinstimmung mit dieser Annahme findet Schüller, daß der Teilungskoeffizient von Coffein in Chloroform

4) Atti R. Accad. dei Lincei, Roma (5) **19**, I, 333—338.
5) G. Pellini und M. Amadori, Pharm. Ztg. **61**, 150 (1916).
6) Arch. exp. Path. Pharmakol. **105**, 224 (1925).

und Wasser bei steigendem Zusatz von Natriumsalicylat so weit zugunsten von Wasser sinkt, daß Coffein kaum noch ausgeschüttelt werden kann. Einen weiteren Beweis für das Vorliegen einer Verbindung erblickt er im Ausbleiben einer Gefrierpunktsdepression bei Zusatz von Coffein zu Natriumsalicylatlösungen.

G. Zipf[7]) konnte an Hand von Leitfähigkeitsmessungen die bei der Bildung einer Molekülverbindung zu erwartende Abnahme des elektrolytischen Leitvermögens nicht feststellen und glaubt deshalb die Löslichkeitsbegünstigung des Coffeins durch Natriumsalicylat oder Natriumbenzoat lediglich auf grenzflächenaktive Eigenschaften dieser Salze zurückführen zu müssen. Auch Leitfähigkeitsmessungen am System Coffein-Novocainhydrochlorid, die Zipf in einer weiteren Arbeit vornahm, führten zum gleichen Ergebnis. Im Gegensatz zu Zipf wies G. Bredig[8]) schon viel früher nach, daß die Leitfähigkeit von Natriumbenzoatlösung nach Zusatz von Coffein oder Theobromin sinkt. W. Paul und O. Rühl[9]) zeigten mit Hilfe der von Brintzinger entwickelten Dialysenmethode, auf die noch eingegangen werden wird, daß die erhöhte Löslichkeit von Coffein in der Kombination mit Natriumsalicylat, Natriumbenzoat und Natriumacetat auf der Fähigkeit des Lösungspartners, hydrophile Grenzschichten auszubilden, beruht, ein Ergebnis, das zuvor W. Paul und O. Rupprecht[10]) für entsprechende Theobromin- und Theophyllin-Verbindungen gefunden hatten.

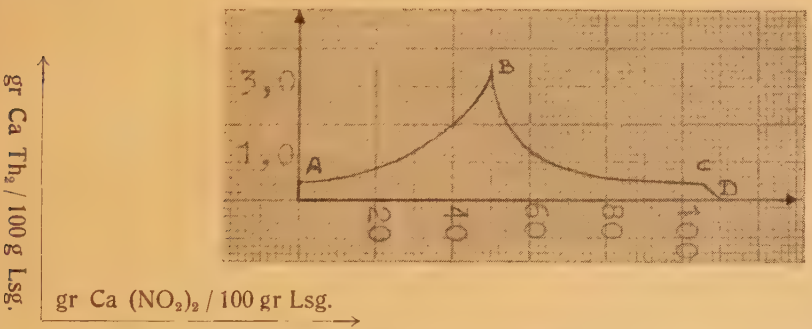
R. Labes und H. Ruthenbeck[11]) untersuchten die quantitativen Verhältnisse der Löslichkeitsbeeinflussung von Coffein bei Novocain-Zusatz an der Löslichkeitsgrenze. Auf Grund ihrer Arbeiten ist anzunehmen, daß in konzentrierter Lösung die Bildung eines Komplexes, bestehend aus 1 Mol Novocainhydrochlorid mit 1 Mol Coffein stattfindet. Die Komplexkonstante dieser Verbindung, deren Berechnung an verdünnten Lösungen vorgenommen wurde, geben sie mit 20—30 an. I. Büssemaker[12]) sieht ebenfalls den Grund für die Löslichkeitsbegünstigung, die Coffein durch Novocainhydrochlorid- oder Natriumsalicylat-Zusatz erfährt, in einer Komplexbildung. Aus Ergebnissen, die durch Ermittlung des molaren Lösungsvolumens gewonnen wurden, folgerte er, daß in wässeriger Coffein-Natriumsalicylatlösung $^1/_2$ Mol Coffein frei, ein anderes $^1/_2$ Mol Coffein komplex an Natriumsalicylat gebunden ist. F. Hu-

---

7) Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **104**, 94 (1924); Zschr. physiol. Chem. **187**, 214 (1930).
8) Chem. Ztg. **83**, 899 (1900).
9) Dissertation Erlangen 1940.
10) Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **49**, 107 (1939).
11) Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **169**, 557 (1933).
12) dto. **181**, 503 (1936).

neke[13]) beobachtete, daß durch parenterale Injektion von Novocain vasomotorische Kopfschmerzen häufig zum mehr oder weniger schlagartigen Verschwinden gebracht werden können. Im Verfolg dieser ersten Beobachtungen zeigte sich, daß eine große Zahl schmerzhafter Zustände durch Novocain-Injektionen beseitigt und der Wirkungswert des Lokalanästhetikums durch Kombination mit Coffein noch beträchtlich gesteigert werden kann. In seltenen Fällen der Idiosynkrasie gegen das reine Anästhetikum konnte auch die bessere Verträglichkeit des Kombinationspräparats festgestellt werden, das unter dem Namen „Impletol" hergestellt wird und nach Angabe der Herstellerin (I. G. Farbenindustrie) eine äquimolekulare komplexe Novocain-Coffeinverbindung darstellt.

H P. Kaufmann[14]) untersuchte die Löslichkeitsverhältnisse der von ihm dargestellten Verbindung Theobromincalcium-Calciumnitrit und veranschaulicht seine Ergebnisse in nachstehendem Diagramm:



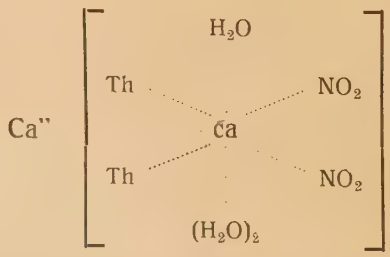
Er versetzt wässerige Calciumnitritlösungen solange mit Theobromincalcium, bis ein aus letzterem bestehender Bodenkörper entsteht und bestimmt hierauf den in Lösung gegangenen Theobromincalcium-Anteil. Wie aus dem Diagramm ersichtlich, steigt die Löslichkeit des Theobromincalciums etwa im Quadrat der Calciumnitritkonzentration. Diese Löslichkeitserhöhung ist nur durch Bildung einer chemischen Verbindung zu deuten, da nach dem Massenwirkungsgesetz das Calciumnitrit die Löslichkeit des Theobromincalciums herabsetzen müßte. Bei der Konzentration 3,3 g Theobromincalcium / 100 g Wasser und 50 g Calciumnitrit / 100 g Wasser zeigt die Löslichkeitskurve einen scharfen Knick. In diesem Punkt tritt ein neuer Bodenkörper auf, dessen Löslichkeit mit wachsender Konzentration an Calciumnitrit abnimmt. Im Knickpunkt der Kurve

13) Med. Welt, Nr. 27 (1928).
14) Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **45**, 22 (1935).

bestehen Theobromincalcium und der als die Verbindung $CaTh_2 . Ca(NO_2)_2 . 3\ H_2O$ erkannte neue Bodenkörper nebeneinander. Bei weiterem Zusatz von Calciumnitrit sinkt die Löslichkeit des nunmehr nur noch aus $CaTh_2 . Ca(NO_2)_2 . 3\,H_2O$ bestehenden Bodenkörpers. Wie aus dem Diagramm noch ersichtlich ist, tritt nach Sättigung der Lösung mit Calciumnitrit längs der Strecke C—D das Calciumnitrit als neuer Bodenkörper auf.

Die durch Eindampfen isolierte Verbindung Theobromincalcium-Calciumnitrit zeigt sich im Vergleich zur Schwerlöslichkeit der Erdalkalisalze des Theobromins wasserlöslicher und im Vergleich zu dem zerfließlichen Calciumnitrit luftbeständig. Ebenso ist bei der abgeschiedenen Verbindung die sich sonst bei den Erdalkalisalzen der Purinbasen zeigende Empfindlichkeit gegenüber der Luftkohlensäure herabgesetzt. Werden Theobromincalcium-Calciumnitritlösungen eingedampft, die mehr Calciumnitrit enthalten als dem stöchiometrischen Verhältnis 1 Mol Theobromin + 1 Mol Calciumnitrit entspricht, und wird der Abdampfrückstand mit 90%igem Alkohol, in dem Theobromincalcium unlöslich, Calciumnitrit dagegen leicht löslich ist, extrahiert, so gelingt es stets nur, die über das obige stöchiometrische Verhältnis hinaus vorhandene Calciumnitritmenge herauszulösen.

Auf Grund der Tatsache, daß die Löslichkeit des Theobromincalciums etwa im Quadrat der Calciumnitritkonzentration zunimmt, kam Kaufmann zu der Ueberzeugung, daß es sich bei der untersuchten Verbindung um einen Komplex im Sinne der Wernerschen Molekülverbindungen handelt und gab ihm nachstehende Formel, in der das eine Calciumatom das Kation liefert, während das andere als Zentralatom des Anions fungiert, um das sich Theobromin und die beiden Nitritionen des Calciumsalzes symmetrisch gruppieren:



Die ersten Arbeiten über das Veramon, eine aus 71,5% Pyramidon und 28,5% Veronal bestehende Arzneimittelfombination,

stammen von E. Starkenstein.[15]) Nach seinen Untersuchungen besteht ein wesentlicher Unterschied in der pharmakologischen Wirksamkeit zwischen Veramon und einem, Pyramidon und Veronal im Verhältnis des Veramons enthaltenden Gemisch. Bei Verwendung eines Gemisches gelangen die beiden Komponenten im wesentlichen als solche zur Wirkung, da Pyramidon schnell im Organismus gelöst und resorbiert wird, während Veronal erst weit später zur Resorption gelangt. Veramon dagegen wird nach Starkenstein ungespalten resorbiert, wodurch die schlafmachende Wirkung des Veronals durch Pyramidon antagonistisch herabgesetzt wird, während die schmerzstillende Wirkung sich nicht nur synergistisch addiert, sondern sogar potenziert. Die Unterschiede in der pharmakologischen Wirkung legen den Schluß nahe, daß im Veramon eine Verbindung der beiden Komponenten Pyramidon und Veronal vorliegt. Desgleichen wies Starkenstein nach, daß die für Pyramidon charakteristische Wasserstoffperoxyd-Reaktion bei Veramon ausbleibt. In der zitronengelben Färbung des Veramons, die auch beim Zusammenschmelzen von Pyramidon und Veronal entsteht, sieht er einen weiteren Beleg für das Entstehen einer Additionsverbindung, und gleichzeitig erklärt er die Färbung mit einer Aenderung des Sättigungszustandes des Pyramidons durch Beanspruchung bestimmter Valenzbeträge bei der Anlagerung der neuen Komponente. J. Herzog[16]) weist die Behauptung Starkensteins, daß eine bei einem Schmelzvorgang auftretende Färbung schon ein Beweis für das Zustandekommen einer Verbindung sei, zurück. Ueberdies zeigt er, daß Pyramidon bei Ueberhitzung an sich infolge Zersetzung zur Gelbfärbung neigt. Den anormalen Verlauf der Wasserstoffperoxyd-Reaktion führt er auf Störungen zurück, die durch die gelbe Farbe des Produkts bedingt sind. Gleichzeitig zeigt er, daß eine 10%ige Veramonlösung das Veronal quantitativ auskristallisieren läßt.

Im Verlaufe seiner Arbeiten über organische Molekülverbindungen beschäftigt sich P. Pfeiffer[17]) auch mit einer Verbindung aus Pyramidon und Veronal, wobei er für ihre Darstellung folgende Vorschrift gibt: Eine wässerige Lösung von 4 g Pyramidon und 1 g Veronal wird auf dem Wasserbad so weit eingeengt, daß sich gerade Oeltröpfchen abzuscheiden beginnen; dann läßt man die leicht gelb gefärbte Flüssigkeit erkalten. Es beginnt bald eine Kristallisation farbloser, seidenglänzender, bis 1 cm langer, einheitlicher Nadeln, die zu Hunderten in Kristallbüscheln radial

15) Therapeut. Halbmonatshefte **35**, 629 (1921).
16) Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **33**, 57 (1923).
17) Ztschr. f. physiol. Chem. **146**, 98 (1925); **154**, 276 (1926); **171**, 1 (1926).

angeordnet sind. Sie werden abgesaugt und an der Luft getrocknet. Die Ausbeute beträgt etwa 1,3—1,6 g. Nach dem Ergebnis der Analysen besteht diese Verbindung aus 1 Mol Pyramidon und 1 Mol Veronal. Sie schmilzt bei 113—115 ° C. zu einer trüben Flüssigkeit, die erst bei etwa 140 ° C. völlig klar wird. In Wasser ist die Verbindung klar löslich, wird jedoch bei Zusatz von Benzol sofort unter Veronalabscheidung zersetzt. P. Pfeiffer sieht den Grund für das Zustandekommen der Verbindung in einer Restabsättigung zwischen dem Carbonylsauerstoff des Pyramidons und den Imid-Wasserstoffatomen des Veronals und begründet dies damit, daß Pyramidon durch Antipyrin oder Sarkosinanhydrid ersetzt werden kann und die Additionsfähigkeit der Veronalkomponente dann erlischt, wenn beide oder auch schon eins der beiden Imid-Wasserstoffatome ersetzt werden. Durch die Ergebnisse der Erstarrungskurven von Pyramidon - Veronalschmelzen wechselnder Zusammensetzung konnte Pfeiffer einen weiteren Beweis für die Existenz der von ihm beschriebenen Molekülverbindungen liefern. Gleichzeitig konnte er zeigen, daß im Veramon eine Mischung aus 1 Mol Pyramidon und 1 Mol der Additionsverbindung Pyramidon-Veronal vorliegt.

E. Rheinholdt und M. Kircheisen[18]) bestätigen die Befunde Pfeiffers mit Hilfe der Auftau-Schmelzmethode. E. Hertel[19]) ermittelt durch röntgenographische Messungen den strukturellen Feinbau der Pfeifferschen Verbindung und kommt zu dem Ergebnis, daß sie ein eigenes, von dem der Komponenten unabhängiges Kristallgitter aufweist und es sich daher um eine Molekülverbindung im Sinne seiner strengen Definition handelt. Auch A. Kofler und R. Fischer[20]) bestätigen mittels ihrer Mikroschmelzpunktmethode die Existenz der Pyramidon-Veronal-Verbindung. Gleichzeitig wiesen sie darauf hin, daß es für die pharmakologische und therapeutische Wirkung der Molekül-Verbindung und damit des Veramons von wesentlicher Bedeutung ist, ob dieselbe in wässeriger Lösung als solche vorliegt, oder ob sie in ihre Komponenten gespalten ist. Lösungs-, Kristallisations- und Schmelzversuche ließen sie zu dem Ergebnis kommen, daß nie ein Unterschied feststellbar war, ob für die Herstellung der untersuchten Lösung die Molekülverbindung oder ein Gemisch der beiden Komponenten im gleichen Mengenverhältnis verwendet wurde. Hieraus zogen sie den bemerkenswerten Schluß, daß es für die therapeutische Wirkung gleich sein müßte, ob man Veramon oder

18) Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **35**, 513 (1925).
19) Ztschr. phys. Chem. Bodensteinfestband, S. 267 (1931).
20) Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **42**, 441 (1932).

ein Gemisch von 28,5% Veronal mit 71,5% Pyramidon verwendet. Schließlich sei nochmals auf die Arbeit Büssemakers hingewiesen, wonach Pyramidon die Löslichkeit von Veronal in Wasser um etwa 30% erhöht, ein Vorgang, der nur durch Komplexbildung zu deuten sei.

II. Ueber die Anwendung geeigneter Analysenverfahren.

Von W. Paul wurde bereits darauf hingewiesen, daß die aus den Literaturangaben hervorgehenden mannigfaltigen Widersprüche zum großen Teil auf die Verschiedenheit der Versuchsbedingungen und der zur Analyse herangezogenen chemischen oder phys.-chem. Methoden zurückzuführen sind. Dabei muß bemerkt werden, daß einige zur Untersuchung des Löslichkeitszustandes angewandte Verfahren überhaupt nicht zulässig sind, wie z. B. kryoskopische und ebullioskopische Methoden, sowie die Analyse der Bodenkörper. Zur Messung gewisser phys.-chem. Eigenschaften von in Lösung befindlichen Einzelteilchen erweisen sich vielmehr folgende Verfahren als geeignet, deren Anwendung in ihrer Gesamtheit eine zuverlässige Handhabe zur Deutung des Lösungszustandes bietet:

1. a) Die Bestimmung der Dichte,
   b) Die Messung der Viskosität,
   c) Die Messung der Oberflächenspannung,
   d) Die Bestimmung des Brechungsindexes,
   e) Die Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit;
2. Die Absorptionsspektralanalyse;
3. Die Dialysenmethode nach Brintzinger.

Der Grund für die Anwendung mehrerer dieser phys.-chem. Methoden (sie werden zum Teil beispielsweise von Nayar[21]) und Mitarbeitern angewendet) zur Aufklärung des Lösungszustandes genannter Verbindungen liegt einmal darin, die einzelnen Meßergebnisse möglichst zu sichern, zum andern, die Untersuchungen auf möglichst breite Basis zu stellen, um bestehende Widersprüche aufzufinden. Ausschlaggebend für die Wahl gerade dieser Methoden erwies sich der Gedanke, daß bei der Untersuchung einer aus mindestens 2 Komponenten bestehenden Verbindung gewisse Merkmale unter Ausschluß einer chemischen Reaktion erfahrungsgemäß additives Verhalten zeigen. Unter diesen Gesichtspunkten lassen

21) Zschr. f. anorg. u. allg. Chem. **240**, 3, 217 (1938).

sich bestimmte Eigenschaften an Lösungen messend verfolgen, die in vorliegendem Fall die schwerlösliche Purin- bzw. Harnstoffkomponente und deren Lösungspartner in wechselnden Mengenverhältnissen enthalten. Beginnend mit dem auch in der pharmazeutischen Praxis stets vorliegenden äquimoralen Verhältnis der Komponenten der Kombination steigert man bei konstanter Konzentration der Purinkomponente die Konzentration des Lösungspartners in bestimmtem molaren oder auch prozentualen Verhältnis. Hierbei werden die zu messenden Eigenschaften — immer den Ausschluß einer gegenseitigen chemischen Reaktion vorausgesetzt — gewisse Stetigkeiten aufweisen.

Zu berücksichtigen ist hierbei, daß die Eigenschaft der Lösung selbst unter Umständen kein eindeutiges Bild einer bei bestimmtem molarem Verhältnis eintretenden Konstitutionsänderung der Lösungspartner zu geben vermag, da das Verhalten der Komponenten durch das Lösungsmittel getarnt wird. Unter Anwendung der Mischungsgleichung läßt sich indessen der Einfluß des Lösungsmittels, in vorliegendem Falle Wasser, eliminieren. Die Gleichung ist für zwei in Lösung befindliche Stoffe folgendermaßen zu formulieren:

$$E_{X_1+X_2} = \frac{E_{\text{Lösung}} - (1 - x_1 - x_2) \cdot E_{H_2O}}{x_1 + x_2}$$

Es bedeuten:

$E_{X_1+X_2}$ = Summe der gesuchten Eigenschaften der gelösten Stoffe X_1 und X_2
x_1 = Molenbruch des Stoffes X_1
x_2 = Molenbruch des Stoffes X_2
$E_{\text{Lösung}}$ = Untersuchte Eigenschaft der Lösung
E_{H_2O} = Eigenschaft des Lösungsmittels Wasser.

Für 500 ccm³ einer n/100 Coffein — + n/80 Novocain Hydrochlorid-Lösung errechnet sich die Viskosität der Lösungspartner aus der gemessenen Viskosität der Lösung beispielsweise wie folgt:

$$\text{Molenbruch n/100 Coffein } x_1 = \frac{0{,}005}{0{,}005 + 0{,}00626 + \frac{496{,}04}{18{,}01}} = 0{,}0001805$$

$$\text{Molenbruch n/80 Novocainhydrochlorid } x_2 = \frac{0{,}00626}{0{,}005 + 0{,}00626 + \frac{496{,}04}{19{,}01}} = 0{,}0002258$$

Viskosität Lösung = 1,022
Viskosität Wasser = 1,005

Viskosität

$$n\ 100\ \text{Coff.} + n\ '80\ \text{Nov.} = \frac{1{,}022.\ (1 - 0{,}0001805 - 0{,}0002258).1{,}005}{0{,}0001805 + 0{,}0002258} = 42{,}90$$

In Anbetracht der Eigenart vorliegender Untersuchung erscheint es dabei nicht unbedingt wesentlich, daß das Mischungsgesetz exakt gültig ist — es sind nur wenige Fälle bekannt, wo das additive Gesetz mit großer Genauigkeit auf Lösungen angewendet werden kann —, sondern es muß bei der beabsichtigten Anwendung nur folgende Voraussetzung erfüllt sein: Solange ein einheitlicher Molekülbau und damit gleiche Molekülart vorliegt, sollte die Auftragung von $E_{X_1 + X_2}$ in Abhängigkeit von der Konzentration — von kleinen Unregelmäßigkeiten abgesehen — eine stetige Kurve geben. Treten größere Unstetigkeiten auf, so können sie nur durch Verminderung der die Intensität der Eigenschaft bedingenden Moleküle der beiden Lösungspartner hervorgerufen werden. Aus dieser Verminderung folgt zwangsläufig, daß Moleküle der gelösten Stoffe zu einem größeren Molekülaggregat zusammengetreten sein müssen. Für diese Deutung der Unstetigkeiten in der „Eigenschaftskurve" ist es jedoch unerläßlich, daß bei der Untersuchung verschiedener Eigenschaften und Auftragung der gemessenen Werte im Koordinatensystem Knicke stets im gleichen Punkt der Kurven auftreten.

1. a) Bestimmung der Dichte.

Den Angaben der Dichten wurde die Definition des DAB. 6 zugrunde gelegt: „Die Dichte bedeutet das Verhältnis der einen gewissen Rauminhalt ausfüllenden Masse der Flüssigkeit bei 20° zu der Masse destill. Wassers, die bei 4° den gleichen Rauminhalt hat, also ein Dichteverhältnis, nämlich den Quotienten der Dichte der Flüssigkeit bei 20° durch die Dichte des Wassers bei 4°."

Die Berechnung erfolgt nach der Formel:

$$d = \frac{m}{w} \cdot 0{,}99703 + 0{,}0012$$

Hierin ist:

m = Gewicht der zu untersuchenden Flüssigkeit bei 20°
w = Gewicht des gleichen Rauminhaltes Wasser bei 20°
d = gesuchte Dichte.

Dichtebestimmungen wurden vorgenommen an:

1. reinen Coffein-Veronal- und Theobromincalcium-Lösungen,
2. in molarem Verhältnis 1 : 1 kombinierten Lösungspartnern,
3. in steigendem molaren Verhältnis 1 : 2 bis 1 : 5 kombenierten Lösungspartnern.

Die Bestimmungen wurden mit einem Sprengel-Ostwaldschen Pyknometer durchgeführt, wobei als Temperaturbad ein

Theromstat verwendet wurde, dessen Temperatur auf $20 \pm 0{,}05^{0}$ C. konstant gehalten werden konnte.

Die auf S. 37 für Coffein-Novocainhydrochlorid, auf S. 49 für Veronal-Pyramidon und auf S. 61 für Theobromincalcium-Calciumnitrit in den Tabellen angegebenen Dichtewerte der Lösungen sind Mittelwerte aus 4 Bestimmungen. Die graphische Verwertung der Meßergebnisse geben die auf S. 37, 49 und auf S. 61 gezeichneten Kurven.

1. b) Messung der Viskosität.

Die Viskosität einer Flüssigkeit ist durch ihren Reibungskoeffizienten gegeben, wobei das Poiseuillesche Gesetz über das in der Zeit t durch eine Kapillare fließende Flüssigkeitsvolumen folgendes aussagt:

$$V = \frac{p \cdot \pi \cdot r^4 \cdot t}{8\eta \cdot l} \qquad \text{oder} \qquad \eta = \frac{p \cdot \pi\, r^4 \cdot t}{8 \cdot V \cdot l}$$

wobei

η = Reibungskoeffizient der Flüssigkeit,
p = konstanter treibender Druck,
r = Radius der Kapillare,
l = Länge der Kapillare.

Als Dimension der Viskosität im absoluten Maßsystem läßt sich aus obiger Formel ableiten:

$$\frac{gr \cdot cm \cdot cm^4 \cdot sec \cdot}{cm^2 \cdot sec^2 \cdot cm \cdot cm^3} = gr \cdot cm^{-1} \cdot sec^{-1}$$

Für diese Dimension wurde die Bezeichnung Pois und Centipois eingeführt.

Mit Hilfe obiger Formel läßt sich η bestimmen, wobei im allgemeinen relative Messungen genügen: Läßt man gleiche Volumina von zwei verschiedenen Flüssigkeiten unter den Drucken p_1 bzw. p_2 durch dieselbe Kapillare hindurchfließen, so gibt die Beziehung:

$$\frac{\eta_1}{\eta_2} = \frac{p_1 \cdot t_1}{p_2 \cdot t_2}$$

Durch Bestimmung des Produktes p . t bei einer Flüssigkeit von bekannter Viskosität, in vorliegender Arbeit bei Wasser (η_{20} = 1,005 Centipois), kann dann das Viskosimeter geaicht werden.

Bei Bestimmung des Produktes p . t ist zu beachten, daß bei zu hohen Drucken p die laminare Strömung der Flüssigkeit, die Voraussetzung für die Gültigkeit des Poiseuilleschen Gesetzes ist, in turbulente Strömung übergeht. Die kritische Geschwindig-

keit U hängt vom Radius der Kapillare r, der Zähigkeit und dem spezifischen Gewicht s der Flüssigkeit ab und ist formelmäßig gegeben durch:

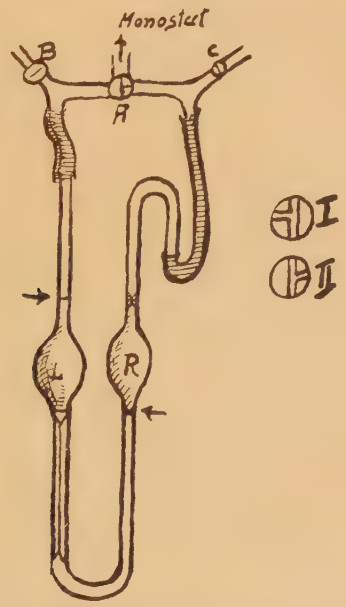
$$U = \frac{R \cdot \eta}{s \cdot r}$$

r = Reynoldsche Zahl = 1000.

Da der Reibungskoeffizient von Flüssigkeiten temperaturabhängig ist, ist Temperaturkonstanz für die Messungen erforderlich.

Für die praktische Durchführung der Messungen wurde ein Viskosimeter nach Ubbelohde verwendet (vgl. Figur).

Hier erfüllt die Flüssigkeit vor der Messung den Raum zwischen den beiden in der Figur mit Pfeilen bezeichneten Marken.



Durch Anschluß an einen Manostaten (s. o.) wird sie unter konstantem Druck durch die Kapillare von L nach R getrieben, so daß am Schluß der Messung der eine Flüssigkeitsmeniskus an der unteren Marke von L, der andere an der oberen Marke von R steht. Da die beiden möglichst genau gleichen Kugeln L und R sich in gleicher Höhe befinden, wirkt der hydrostatische Druck der Flüssigkeitssäule im Viskosimeter in der ersten Hälfte der Durchlaufzeit entgegengesetzt wie in der zweiten und hebt sich dadurch im Mittel auf.

Als Manostat dient eine mit einem doppelt durchbohrten Gummistopfen versehene 5-Literflasche. In der einen Bohrung steckt die Zuleitung zu einem Hg-Manometer, in der anderen der vertikale Schenkel eines T-Stückes, dessen horizontaler Schenkel, unter Zwischenschaltung von Hähnen, einerseits mit der Außenluft, andererseits mit dem Viskosimeter in Verbindung gesetzt werden kann. Die Kompression der Luft erfolgt mittels einer Fahrradpumpe. Da das Volumen der Viskosimeterkugeln L bzw. R klein ist gegen das Volumen des Manostaten, bleibt der Druck während des Versuches genügend konstant. Die Zeit vom Versuchsbeginn bis zu dem Augenblick, wo der linke Meniskus die untere Marke von L passiert, wird mit Hilfe einer Stoppuhr auf 0,2 Sekunden genau gemessen.

Zur Erreichung der Temperaturkonstanz hängt das Viskosimeter in einem geräumigen, mit Wasser gefüllten Glaszylinder, durch den aus einem Thermostaten Wasser gepumpt wird. Hierdurch wird erreicht, daß die Temperatur des Wasserbades im Glaszylinder auf $20 \pm 0{,}05^0$ konstant bleibt.

Meßvorgang:

Das sorgfältig mit Dichromatschwefelsäure gereinigte und getrocknete Viskosimeter wird mit soviel der zu untersuchenden Flüssigkeit gefüllt, daß der Meniskus, falls man auf R Druck setzt, genau auf den in Figur mit Pfeilen bezeichneten Marken steht. Zur Druckumschaltung wird das in Figur dargestellte Hahnsystem benützt: A ist ein Dreiwegehahn, B und C sind gewöhnliche Hähne. Vor dem Versuch wird B geöffnet, C geschlossen, A in Stellung II gebracht und Flüssigkeit in L hochgedrückt, bis der linke Meniskus um ca. 2—3 cm über der linken oberen Marke, der rechte dementsprechend um den gleichen Betrag unter der rechten unteren Marke steht. Nun schließt man B, öffnet C und dreht A in Stellung I. Die Flüssigkeit wird nun von L nach R gedrückt und die Stoppuhr in Gang gesetzt, wenn der linke Meniskus die obere Marke von L passiert. Man stoppt, wenn er die untere Marke von L erreicht.

Bei Durchflußzeiten von 60—90 Sekunden konnte mit dieser Methode eine Genauigkeit von 1—1,5% erzielt werden.

Viskositätsmessungen wurden vorgenommen an:

1. reinen Coffein-, Veronal- und Theobromincalcium-Lösungen,
2. in molarem Verhältnis 1 : 1 kombinierten Lösungspartnern,
3. in steigendem molarem Verhältnis 1 : 2 bis 1 : 5 kombinierten Lösungspartnern.

Die S. 38 für Coffein-Novocainhydrochlorid, S. 50 für Veronal-Pyramidon und S. 62 für Theobromincalcium-Calciumnitrit in den

Tabellen angegebenen Viskositätswerte wurden aus dem sich aus jeweils 10 Messungen ergebenden mittleren Produkt p . t berechnet. Die graphische Verwertung der Meßergebnisse ergibt die auf S. 38, 50 und S. 62 gezeichneten Kurven.

1. c) Die Bestimmung der Oberflächenspannung.

Um die Oberfläche F einer Flüssigkeit um die Fläche f zu vergrößern, ist eine gewisse Arbeit A nötig. Den Quotienten $\frac{A}{f} = \sigma$ nennt man die Oberflächenspannung der Flüssigkeit, der demnach im absoluten Maßsystem die Dimension $\frac{erg}{cm^2} = \frac{dyn}{cm}$ zukommt.

Zahlenmäßig ist die Oberflächenspannung gleich der Arbeit, die notwendig ist, um die Oberfläche um 1 cm^2 zu vergrößern.

In vorliegender Arbeit erfolgte die Bestimmung der Oberflächenspannung nach der Blasendruckmethode.

Sie beruht auf der Erscheinung, daß das durch σ gemessene Bestreben einer Flüssigkeit, ihre Oberfläche zu verringern, bei einer Blase eines indifferenten Gases vom Krümmungshalbmesser R den sogenannten Kapillardruck P zur Folge hat.

Im Gleichgewichtsfall ist nun:

$\frac{\text{Abgabe}}{\text{Aufwand}}$ an Oberflächenarbeit $= \frac{\text{Abgabe}}{\text{Aufwand}}$ an Volumenarbeit.

Bei Kugelgestalt der Blasenoberfläche ist:

1) $dO.\sigma = P.dV$

2) $O = 4R^2\pi$ 3) $V = 4\ \pi\ R^3$

2a) $\frac{dO}{dR} = 8\pi R$ 3a) $\frac{dV}{dR} = 4\ \pi\ R^2$

2a) $dO = 8\pi R\, dR$ 3a) $dV = 4\ \pi\ R^2\ dR$

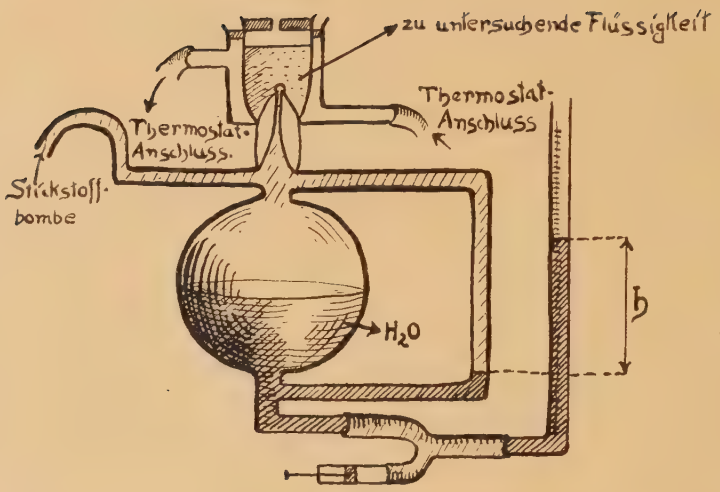
2 a) und 3 a) in 1) gesetzt gibt:

$$8\sigma\pi\ R\ dR = 4\ \pi\ P\ R^2\ dR$$

$$\sigma = P\ \frac{R}{2}$$

In vorliegender Arbeit wurden für die Messungen ein Präzisionscapillarimeter nach Dr. Kassel verwendet, dessen Konstruktion aus untenstehender Figur ersichtlich ist.

Das Düsengefäß befindet sich in einem Temperaturbad, das mittels eines Thermostaten auf $20 \pm 0{,}05^0$ konstant gehalten werden konnte. Der zur Erzielung der Bläschen notwendige Ueberdruck wurde durch Bombenstickstoff erreicht. Die Größe des Druckes konnte an der aus Niveaukugel und Manometerrohr bestehenden, mit destilliertem Wasser gefüllten Meßvorrichtung abgelesen werden.



Die abgelesene Höhendifferenz h in cm ist zahlenmäßig gleich dem erzeugten Druck p in gr*/cm^2.

Will man jedoch σ in Erg/cm^2 erhalten, so ist p nicht im technischen, sondern im absoluten Maßsystem, also in Dyn/cm^2 anzugeben (1 gr* = 981 Dyn). Also ist

$$\sigma = P\frac{R}{2}981 \text{ (dyn/cm)}.$$

Die Konstanten $R/_2$ und 981 zieht man zweckmäßigerweise in eine Konstante k zusammen und erhält so:

$$\sigma = k.\ P.$$

Bei der praktischen Ausführung ist zu berücksichtigen, daß der am Manometer abgelesene Druck p nicht mit dem Kapillardruck P identisch ist, da dem erzeugten Druck p nicht nur die mit P gemessene Oberflächenspannung der Blase, sondern auch der hydrostatische Druck p_1 der überstehenden Flüssigkeit entgegenwirkt.

Es gilt also

$$P = p - p_1.$$

In Anbetracht der Untersuchung von nur sehr verdünnten wässerigen Lösungen ist der hydrostatische Druck mit guter Annäherung zahlenmäßig gleich der Kubikzentimeterzahl der überstehenden Flüssigkeit.

Die Eichung der Apparatur, die in einer Bestimmung von k besteht, wurde mit Wasser ($\sigma_{20^\circ} = 72{,}53$ Dyn/cm) vorgenommen.

Meßvorgang:

Das mit Dichromatschwefelsäure und Wasser gut gereinigte und getrocknete Düsengefäß wird mit der zu untersuchenden Flüssigkeit bis etwa 10 mm über die Düsenöffnung gefüllt. Dann bewirkt man durch vorsichtige Betätigung des Bombenventils einen Ueberdruck bis zum sichtbaren Aufperlen von Gasbläschen. Nach Schließung des Ventils wartet man bis zur Beendigung des Aufperlens der Bläschen. Darauf schiebt man den Stempel der Rekordspritze langsam und unter Vermeidung von Erschütterungen soweit ein, daß das erste Bläschen erzeugt wird. Hierbei wird die dem maximalen Blasendruck entsprechende Steighöhe der Wassersäule im Manometer erreicht. Die Genauigkeit der Methode beträgt 0,5 — 1%.

Oberflächenmessungen wurden vorgenommen an:

1. reinen Coffein-Veronal- und Theobromincalcium-Lösungen,
2. in molarem Verhältnis 1 : 1 kombinierten Lösungspartnern,
3. in steigendem molarem Verhältnis 1 : 2 bis 1 : 5 kombinierten Lösungspartnern.

Hierbei zeigte sich, daß Coffein-Novocainhydrochlorid und Theobromincalcium-Calciumnitrit keine meßbare Aenderung der Oberflächenspannung des Lösungsmittels hervorriefen. Die auf S. 51 für Veronal-Pyramidon in der Tabelle angegebenen Werte für die Oberflächenspannung sind Mittelwerte aus 3 Bestimmungen, deren graphische Verwertung die auf S. 51 gezeichneten Kurven ergibt.

1. d) Die Bestimmung des Brechungsindexes.

Die Bestimmung des Brechungsindexes wurde mit dem Eintauchfraktometer nach Zeiss vorgenommen, das sich durch einfache Handhabung und hohe Meßgenauigkeit auszeichnet.

Das Eintauchfraktometer besteht im wesentlichen aus dem Fernrohr zur Beobachtung der Grenzlinie der Totalreflexion mit Objektiv, Okular und Mikrometerschraube zur Ablesung der Zehntelsskalenteile, dem Prisma und dem Komparator, der die Aufgabe hat, die von Natur aus farbige Grenzlinie farblos zu machen.

Ein etwa 10 Liter fassender Emailletopf mit Filzmantel, in dessen drehbares Schirmgestell Bechergläser eingehängt werden können, diente als Temperiervorrichtung. Da der Topf an einen Thermostaten angeschlossen war, konnte die Temperatur der zu untersuchenden Lösungen in den Bechergläsern auf $20 \pm 0{,}05^0$ konstant gehalten werden.

Die Messung mit dem Eintauchrefraktometer beruht auf der Beobachtung der Grenzlinie der Totalreflexion. Die nach dem Ein-

tauchen des Prismas in die zu untersuchende Lösung für die Lage der Grenzlinie an der Okularskala und Mikrometerschraube abgelesenen Werte werden mit Hilfe einer Umrechnungstabelle, die zum Instrument mitgeliefert wird, in Brechungsindices n/D umgerechnet.

Für alle Messungen wurde Prisma I verwendet. Meßgenauigkeit: ± 2 Einheiten der 5. Dezimale vom Brechungsindex n/D.

Bestimmungen des Brechungsindexes wurden vorgenommen an:
1. reinen Coffein-, Veronal- und Theobromincalcium-Lösungen,
2. in molarem Verhältnis 1 : 1 kombinierten Lösungspartnern,
3. in steigendem molarem Verhältnis 1 : 2 bis 1 : 5 kombinierten Lösungspartnern.

Die S. 40 für Coffein-Novocainhydrochlorid, S. 52 für Veronal-Pyramidon und S. 63 für Theobromincalcium-Calciumnitrit in den Tabellen angegebenen Refraktionswerte sind Mittelwerte aus jeweils drei Bestimmungen, deren graphische Verwertung die S. 40, 52 und S. 63 gezeichneten Kurven ergibt.

1. e) Die Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit.

Die elektrische Leitfähigkeit einer Lösung wird bestimmt durch die Anzahl und Wertigkeit der stromtransportierenden Teilchen. Lagern sich deshalb in Lösung befindliche Moleküle zu einem größeren Aggregat zusammen, so wird dieser Vorgang eine Aenderung der elektrischen Leitfähigkeit hervorrufen.

Um jederzeit reproduzierbare Werte zu erhalten, wurde die spezifische Leitfähigkeit der einzelnen Lösungen bestimmt. Unter spezifischer Leitfähigkeit einer Lösung versteht man die Leitfähigkeit eines 1 cm^3 Würfels der Lösung, gemessen zwischen Elektroden, deren Querschnitt 1 cm^2 beträgt und deren Abstand 1 cm ist.

Die Bestimmung der Leitfähigkeit erfolgte mit dem Lyometer Z in Kombination mit dem Ionometer nach Lautenschläger. Die Apparatur arbeitet nach der Nullmethode mit der Wheatstoneschen Brücke und zeigt eine Meßgenauigkeit von 1%. Als Nullstromindikator bedienen sich die älteren Apparate eines Telephons. Da alle Nebengeräusche die Messung stören, eignet sich diese akkustische Methode schlecht für exakte Messungen. Das Lyometer Z arbeitet deshalb mit einer Anordnung, im wesentlichen bestehend aus einem Gleichrichter und einem empfindlichen Gleichstromgalvanometer, die es gestattet, das Gleichgewicht der Brücke visuell zu erkennen.

Die Messungen wurden bei 25° durchgeführt. Temperaturkonstanz wurde durch Einhängen des Untersuchungsgefäßes in einen Ultrathermostaten erreicht.

Der Meßvorgang besteht nun im wesentlichen im Aufsuchen des Widerstandes, bei dem der Galvanometerzeiger den geringsten Ausschlag zeigt. Das Einschalten der Widerstände geschieht durch Drehen an einer nach pH Werten eingeteilten Zeigerskala. Die pH Werte stellen in diesem Falle lediglich Meßzahlen dar.

Mit Hilfe der bekannten spezifischen Leitfähigkeiten von Kaliumchloridlösungen wurde eine Aichkurve aufgestellt, auf der die spezifischen Leitfähigkeiten in Abhängigkeit von den pH Werten aufgetragen sind.

Bei der tabellarischen und graphischen Darstellung der Ergebnisse wurde von einer Eliminierung des Lösungsmittels Wasser abgesehen, das wegen seiner geringen Eigenleitfähigkeit die Leitfähigkeiten der zu untersuchenden Lösungspartner kaum merklich beeinflußt.

Leitfähigkeitsmessungen wurden durchgeführt an:

1. reinen Novocainhydrochlorid-Veronal- und Calciumnitritlösungen,
2. in molarem Verhältnis 1 : 1 kombinierten Lösungspartnern,
3. in steigendem molarem Verhältnis 1 : 2 bis 1 : 5 kombinierten Lösungspartnern.

Bei der Untersuchung der Kombination Veronal-Pyramidon zeigte sich, daß bei steigender Pyramidonkonzentration die Unterschiede in der Leitfähigkeit größtenteils zu gering sind, um exakt festgestellt werden zu können. Es wurde deshalb von einer Wiedergabe dieser Ergebnisse abgesehen.

Die auf S. 40 für Coffein - Novocainhydrochlorid, auf S. 64 für Theobromincalcium-Calciumnitrit in den Tabellen angegebenen Leitfähigkeitswerte sind Mittelwerte aus drei Messungen, deren graphische Verwertung die auf S. 40 und auf S. 64 gezeichneten Kurven ergeben.

2. Die Ultraviolett-Absorptionsspektralanalyse.

a) Allgemeines.

Der Grad der Intensitätsschwächung eines ultravioletten Strahlenbündels, der in Gebieten verschiedener Wellenlängen ein verschiedener ist, und bei Lösungen von der Konzentration des gelösten Stoffes und der Schichtdicke der Lösung abhängt, ist für die Molekülstruktur des absorbierenden Stoffes charakteristisch. Aenderungen im Molekülbau haben ein verändertes Absorptionsspektrum zur Folge. So hat sich die Absorptionsspektralanalyse gerade oft bei der Feststellung von Aenderungen an großen Molekülen bewährt, Aenderungen, die auf rein chemischem Wege überhaupt nicht oder nur sehr umständlich festzustellen waren.

Die quantitativen Verhältnisse des Intensitätsverlaufes bei Durchtritt von Licht durch eine Flüssigkeitsschicht wurden von Lambert und Beer erforscht und in folgender Gleichung mathematisch formuliert:

$$I = I_0 \cdot 10^{-\varepsilon \cdot d}$$

Hierbei ist:

I_0 = Intensität des Lichtes vor Eintritt in die Absorptionsschicht,
I = Intensität des Lichtes nach Durchgang durch die Absorptionsschicht,
d = Dicke der absorbierenden Schicht in cm,
ε = Extinktionskoeffizient,

oder umgeformt

$$_{10}\varepsilon \cdot d = \frac{I_0}{I} \qquad \varepsilon = \frac{1}{d} \times \log \frac{I_0}{I}$$

Wird der Extinktionskoeffizient bei verschiedenen Schichtdicken bestimmt und werden die erhaltenen Werte auf der Ordinate, die zugehörigen Wellenlängen auf der Abszisse aufgetragen, dann erhält man die für den Stoff charakteristische Absorptionskurve; doch ist es im allgemeinen üblich, nicht die ε-Werte, sondern die log ε-Werte als Ordinate aufzutragen.

$$\log \varepsilon = \log \frac{1}{d} + \log (\log \frac{I_0}{I})$$

Die besonderen Eigenschaften der photographischen Platten erlauben es nicht, von den Schwärzungsänderungen in einer Aufnahme unmittelbar auf die Intensitätsänderungen des Lichtes und damit auf die Absorptionseigenschaften einer vom Licht durchlaufenen Schicht zu schließen.

Man geht daher nach Scheibe so vor, daß man zwei getrennte, von derselben Lichtquelle kommende Lichtbündel gleicher Intensität mittels des Hüfnerrhombus dicht untereinander auf den Spektrographenspalt fallen läßt. So erhält man auf der Platte zwei mit einer scharfen Trennungslinie aneinanderstoßende Spektren.

Als Lichtquelle dient der Eisenfunken. In etwa 18 mm Abstand vom Funkenstativ wird zur Erzeugung eines parallelen Strahlenbündels eine Quarzkondensorlinse eingeschaltet.

In das eine Strahlenbündel bringt man eine Küvette bekannter Schichtdicke mit der Probe, deren Absorption zu messen ist, in das andere Strahlenbündel hingegen den mit etwa 120 Umdrehungen pro Minute rotierenden Sektor, eine Vorrichtung, die das Licht meßbar abzuschwächen erlaubt.

Die Oeffnung des Sektors beträgt 10% oder 5% Lichtdurchlaß. Um die Reflexe an den Quarzdeckel der Küvetten und die Eigenabsorption des Lösungsmittels — im vorliegenden Falle Wasser —

zu kompensieren, schaltet man auch in das vom Sektor geschwächte Lichtbündel eine Küvette gleicher Schichtdicke, die mit Wasser gefüllt ist, ein.

Stellt man bei der Auswertung der photographischen Platte fest, daß bei einer bestimmten Wellenlänge die Schwärzung in beiden Spektren gleich ist, so muß für diese Wellenlänge bei der benutzten Schichtdicke die Absorption in der Probe gleich der bekannten Schwächung durch den Sektor sein.

In den verschiedenen Spektralgebieten ist nun die Lichtabsorption der zu untersuchenden Probe verschieden stark. Um diese verschieden starke Schwächung der Lichtintensität zu erfassen, läßt man den Sektor bei dem einmal eingestellten Schwächungsverhältnis stehen und macht eine Reihe von Aufnahmen mit abgestuften Schichtdicken der Probe.

Die Spaltweite der Spektrographenöffnung betrug 0,03 mm, die Belichtungszeit 3,5 Minuten. Als photographische Platte gelangte die „graphische Platte A" der Firma Perutz, München, zur Anwendung.

Die Auswertung der Platten bestand im Aufsuchen von Stellen gleicher Schwärzung in den übereinander liegenden Doppelspektren mittels Meßmikroskops. Mit Hilfe der Dispersionskurve des Spektrographen konnten die am Mikroskop ermittelten Maßzahlen in Wellenlängen umgewertet werden.

Zur Kurvendarstellung wurden die Logarithmus ε-Werte als Ordinate und die zugehörige Wellenlänge als Abszisse aufgetragen.

b) Die Anwendung der Spektralanalyse auf das Problem vorliegender Arbeit.

In der Absorptionsspektralanalyse gilt das Beersche Gesetz immer dann, wenn die absorbierenden Teilchen völlig unabhängig voneinander sind, so daß umgekehrt seine Ungültigkeit dazu benützt werden kann, den Zusammenschluß oder die Trennung mehrerer Teilchen (Assoziation und Dissoziation) oder den Verlust einer Solvathülle bei höherer Konzentration festzustellen. Bekanntlich ändert sich die für die Lichtabsorption charakteristische Absorptionskurve bei Aenderung der Hauptvalenzbindungen und im Falle des Vorliegens eines Komplexes bei Betätigung von Nebenvalenzen. Eine wesentliche Beeinflussung findet jedoch nicht statt, wenn beispielsweise Solvate durch lockere Vereinigung von Lösungsmittel und gelöstem Stoff oder heterogene Assoziationsprodukte durch Ausgleich geringer Restaffinitäten gebildet werden.

Nachdem nun jeder Stoff ein für seine Molekülstruktur charakteristische Absorptionskurve besitzt und sich die Absorption mehrerer in Lösung befindlicher Stoffe bei Ausschluß gegenseitiger

chemischer Einwirkungen additiv verhalten, läßt sich aus den bekannten Absorptionskurven zweier Stoffe die gemeinsame Absorptionskurve theoretisch ermitteln. Der Vergleich von gefundener und berechneter Absorptionskurve erlaubt also — den Verlauf größerer Teile der zu addierenden Kurven im Gebiete gleicher Wellenlängen vorausgesetzt — einen Schluß auf die Art des Lösungszustandes der untersuchten Verbindungen.

Die mathematische Ermittlung der Additionskurve erfolgte im einzelnen so, daß die Numeri der log ε-Werte gleicher Wellenlänge addiert wurden. Durch Logarithmieren der jeweiligen Summe wurde dann der log ε-Wert der Additionskurve erhalten.

Die Auswertung der photographischen Platten ergab die für Coffein-Novocainhydrochlorid S. 41 und 42, für Veronal-Pyramidon S. 53, für Theobromincalcium - Calciumnitrit S. 65 aufgezeichneten Kurven.

3. Die Dialysenmethode.

Die von H. Brintzinger zu einer brauchbaren phys.-chem. Meßmethode entwickelte Dialyse ist besonders dazu geeignet, festzustellen, ob eine Verbindung in gelöstem Zustande in einheitlicher Molekulargröße vorhanden ist; ob Teilchen der Verbindung in einem verschiedenen Aggregationszustand in Lösung gleichzeitig nebeneinander vorliegen, ob durch Zusatz der Lösung eines anderen Stoffes eine Veränderung der Einzelteilchen der bereits gelösten Verbindung erfolgt, oder wie groß das Molekularvolumen der Verbindung in gelöstem Zustande ist.

Der Dialysenverlauf in Rede stehender Arzneimittelkombinationen in gelöstem Zustande kommt in zwei Dialysenkoeffizienten zum Ausdruck, wenn Purin bzw. Harnstoffkomponente und Lösungspartner gleichzeitig bestimmt werden. Aus beiden den Dialysenverlauf kennzeichnenden Kurven muß sich, einheitliche Größe des Mol. Gew. eines jeden Partners vorausgesetzt, ersehen lassen, ob ein bestimmtes molares Verhältnis an in gleichen Zeiten dialysierenden Anteilen der Komponenten vorliegt, bzw. ob dieses Verhältnis nach einer gewissen Zeitspanne eine Veränderung erfährt. Sind gleichzeitig die den Dialysenverlauf der einzelnen, getrennt für sich dialysierten Komponenten kennzeichnenden Kurven vorhanden, so läßt sich, da die Diffusionsgeschwindigkeit durch die Membran eine Funktion der Größe des diffundierenden Ions oder Moleküls (wenn auch nicht in allen Fällen) darstellt, ersehen, ob die Dialysenkoeffizienten gemeinsam dialysierender Komponenten gegenüber den einzeln dialysierenden Komponenten einen Unterschied aufweisen, ob mit anderen Worten eine Aen-

derung in der Molekülgröße eingetreten und damit ein Beweis für das Eingehen einer Verbindung höherer Ordnung geliefert ist.

Das Prinzip der Dialysenmethode beruht auf der Diffusion eines gelösten Stoffes, aus der sog. Innenflüssigkeit, durch eine Membran in sein reines Lösungsmittel (sog. Außenflüssigkeit), wobei es verständlich ist, daß zu Beginn der Dialyse — bei maximalem Konzentrationsgefälle von Dialysatorinhalt nach dem reinen Lösungsmittel — die in der Zeiteinheit diffundierende Elektrolytmenge am größten ist und mit der sich stetig verringernden Konzentration der Innenlösung stetig kleiner wird. wird.

Die Dialyse folgt dem allgemeinen Abklingungsgesetz, für das folgende Formulierung gilt:

$$c_t = c_o \cdot e^{-\lambda \cdot t}$$

Hierbei ist:

c_o = Anfangskonzentration,
c_t = Konzentration nach der Zeit t,
e = Basis des natürlichen Logarithmus,
λ = Dialysenkoeffizient, eine von den Versuchsbedingungen abhängige Konstante.

Um eine dem idealen Grundsatz folgende Dialyse durchzuführen, muß:

1. die spezifische Oberfläche der Membran $\frac{\text{(Dialysatorinhalt)}}{\text{(Membranoberfläche)}}$ groß genug gewählt werden, um eine genügende Meßgenauigkeit zu gewährleisten;

2. durch Rühren der Innenflüssigkeit eine Verarmung an Elektrolyt in der Nähe der Membran verhindert werden;

3. entweder die Außenflüssigkeit ständig erneuert oder ihr Volumen so groß gewählt werden, daß das Konzentrationsgefälle von Innen- nach Außenflüssigkeit in Bezug auf den Elektrolyten stets maximal ist;

4. die Temperaturschwankungen[22]) möglichst gering gehalten werden.

Forderung 1 wird durch die Wahl der spezifischen Membranoberfläche 1 (Membranoberfläche = 100 cm^2, Dialysatorfüllung = 100 cm^3), Forderung 2 durch genügend schnelles Rühren der Innenflüssigkeit gewährleistet. Forderung 3 und Forderung 4 werden durch Verwendung eines Thermostaten von 10 Liter Fassungs-

22) Nach R a t h j e ist genaue Temperaturkonstanz nicht nötig, wenn man mit Nernst den osmotischen Druck als treibende Kraft der Diffusion ansieht und die Diffusionsgeschwindigkeit der absoluten Temperatur proportional setzt.

vermögen erfüllt, dessen Füllung gleichzeitig als Außenflüssigkeit für den Dialysator dient.

Die auch bei freier Diffusion eintretende gegenseitige Beeinflussung von Kation und Anion einer Verbindung, die in der Regel wegen ihrer verschiedenen Größe verschieden schnell diffundieren, aus elektrostatischen Gründen jedoch mit einer mittleren Diffusionsgeschwindigkeit zusammen diffundieren müssen, tritt auch bei der Dialyse ein und wird hier durch Zusatz von überschüssiger, mit dem zu untersuchenden Ion bzw. Molekül nicht reagierender Fremdelektrolytlösung ausgeschaltet. Dadurch, daß nun die diffundierenden Ionen überall in der Lösung (Innen- und Außenflüssigkeit) entgegengesetzt geladene Ionen zur Verfügung haben, können sie ohne Verletzung des Prinzips der Elektroneutralität mit der ihnen eigenen Geschwindigkeit dialysieren.

Unter Berücksichtigung aller Erfahrungen mit der Dialysenmethode stellte Brintzinger folgende Gleichung auf:

$$\lambda_T = \frac{(\log c_o - \log c_t) \cdot S_M \cdot (f)\, K}{t \cdot F \cdot \log e}$$

Hierin bedeutet:

c_o = Konzentration der Lösung zu Beginn der Dialyse,
c_t = Konzentration der Lösung nach der Zeit t,
e = Basis des natürlichen Logarithmus,
F = spezifische Oberfläche,
S_M = Stärke der Membran,
K = Konzentration des Fremdelektrolyten,
T = Versuchstemperatur.

Die Faktoren F, S_M, (f) K, und T werden dadurch ausgeschaltet, daß der Dialysenkoeffizient des zu bestimmenden Ions stets unter genau denselben Bedingungen bei konstanter Temperatur bestimmt wird. Infolgedessen erhält man die Beziehungen:

$$c_t = c_o e^{-\lambda \cdot t} \text{ bzw. } \frac{\log c_o - \log c_t}{t \cdot \log e} = \lambda$$

Der etwa 12 Liter fassende Thermostat, der das Volumen der Außenflüssigkeit aufnimmt, erhält am Boden eine mit Leitungswasser gespeiste Kühlschlange. In die Außenflüssigkeit ragen hinein ein großer Rührer, ein Tauchsieder und ein Kontaktthermometer, durch das der Heizkörper über ein Relais gesteuert wird. Die Temperatur des Thermostaten kann so auf $20 \pm 0{,}05^0$ konstant gehalten werden. Der Dialysator besteht aus einem Grahamschen Ring mit einer unten geglätteten Glaskante und Fuge, über die eine, vor dem Gebrauch 1 Woche lang unter öfterem Wasserwechsel gewässerte Cellophanmembrane (Qualität 300, Stärke 20

der Firma Calle, Wiesbaden) so aufgezogen wird, daß sie straff gespannt und völlig faltenlos über der Oeffnung liegt. Ebenso wie in die Außenflüssigkeit ragt auch in die Innenflüssigkeit ein Rührer, deren beide Tourenzahlen bei etwa 60—70 Umdrehungen/Minute liegen. Läuft der Rührer in der Außenflüssigkeit schneller, so werden durch den Wasserwirbel leicht Luftblasen unter die Membran gezogen, wodurch die Dialyse gestört und das Ergebnis falsch wird. Die spezifische Oberfläche ist stets 1 (100 cm^3 / 100 cm^2).

Es wurde folgendermaßen verfahren:

Der mit 10,3 Liter Fremdelektrolytlösung beschickte Thermostat wurde zunächst temperaturkonstant gemacht (20 °), hierauf der Dialysator, der im Ruhezustand stets in destilliertem Wasser aufbewahrt wird (eine Membran kann zu vielen Messungen benützt werden), nochmals gut mit destilliertem Wasser ausgespült, die Membran mit Filtrierpapier getrocknet und dann der Dialysator in einen Ring eingehängt, der mit drei Gewindebohrungen für Schraubspindeln versehen ist, um den Dialysator waagrecht mit der Wasseroberfläche in Berührung bringen zu können. Im Augenblick des Einfüllens der zu dialysierenden Flüssigkeit (100 cm^3) wurden die Rührer und eine Stoppuhr in Gang gesetzt. Die Dialysen wurden nach bestimmten Zeiten durch Abstellen der Rührer und gleichzeitiges Senken des Flüssigkeitsspiegels der Außenflüssigkeit durch Abhebern unterbrochen und der Dialysatorinhalt zur Bestimmung der Endkonzentration c_t quantitativ in einen 200 ccm Meßkolben übergeführt.

Zur Bestimmung von c_t und $c_t - c_0$ und damit zur Errechnung von λ wurde folgendermaßen verfahren bei:

1. Novocainhydrochlorid.

Die naheliegende Bestimmung des Novocainhydrochlorids auf fällungsanalytischem Wege erwies sich wegen der schnelleren Diffusion des Chlorions als undurchführbar und das von W. Eissner[23]) vorgeschlagene kolorimetrische Verfahren als zu ungenau. Befriedigende Ergebnisse lieferte hingegen das von J. Fijalkow und M. Jampolska[24]) angegebene Verfahren, wobei Novocainhydrochlorid unter nachstehenden Arbeitsbedingungen eine doppeläquivalente Menge aus Kaliumbromat und Kaliumbromid mittels Salzsäure freigemachtes Brom bindet. Letzteres wird durch einen Ueberschuß von Natriumarsenit gebunden und dieses mit eingestellter Kaliumbromatlösung titriert, wobei die Differenz aus Gesamtverbrauch an Kaliumbromatlösung und Natriumarsenitlösung

23) Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **40**, 322 (1930).
24) dto. **42**, 204 (1932).

die von Novocainhydrochlorid verbrauchte ccm-Anzahl Kaliumbromatlösung angibt. Die Angaben genannter Forscher, nach denen 2 Atome Brom in o-Stellung an den Benzolkern des Novocains angelagert werden und somit 1 ccm n/10—$KBrO_3$ = 0,006815 g Novocainhydrochlorid entspricht, konnten insofern nicht bestätigt werden, als stets zu hohe Werte gefunden wurden. Nimmt man indessen an, daß 1 ccm n/10—$KBrO_3$ = 0,006215 g Novocainhydrochlorid entspricht, stimmen gefundene und berechnete Werte auf 0,5—1% genau überein.

Analysengang: 25 ccm des zur Marke mit Dialysatorinhalt aufgefüllten 200 cm^3-Meßkolbens werden nach Zusatz von 5 ccm 10%iger Salzsäure zur Entfernung des Coffeins fünfmal mit je 30 ccm heißem Chloroform ausgeschüttelt. 10 ccm der wässerigen Phase (= $^1/_{24}$ der Dialysatorfüllung) werden in einem Jodzahlkölbchen mit 20 ccm 10%iger Salzsäure, 15 ccm n/10-$KBrO_3$-Lösung und 1 g Kaliumbromid versetzt, das Kölbchen sofort verschlossen, umgeschüttelt und 5—10 Minuten stehen lassen. Nach Zugabe von 25 ccm n/10-$NaAsO_2$-Lösung läßt man erneut etwa 15 Minuten unter zeitweiligem Umschütteln stehen und titriert dann nach Zugabe von 1—2 Tropfen Methylrotlösung als Indikator mit n/10 $KBrO_3$-Lösung auf farblos. Gegen Ende der Titration hat der Kaliumbromatzusatz zur Vermeidung einer vorzeitigen Entfärbung der Flüssigkeit langsam und tropfenweise zu erfolgen. Der Wirkungswert der n/10-$NaAsO_2$-Lösung wird durch einen Blindversuch ermittelt.

2. Coffein.

In Anbetracht der zu fordernden Genauigkeit kann nur das Mikrokjeldahlverfahren nach Pregl[25]) Anwendung finden. Man verfährt folgendermaßen: 1 ccm des zur Marke mit Dialysatorinhalt aufgefüllten 200 ccm Meßkolbens wird zur Zerstörung der organischen Substanz unter Zugabe von Kupfersulfat mit konz. Schwefelsäure und Wasserstoffperoxyd versetzt, die zerstörte Lösung quantitativ in die Destillierblase des Preglschen Apparates übergespült und nach Zusatz von überschüssiger, konzentrierter Natronlauge das entstehende Ammoniak in die mit 10 ccm n/100 HCl beschickte Vorlage übergetrieben. Die zur Bindung des Ammoniaks notwendige Salzsäuremenge wird durch Rücktitration mit n/100 NaOH bestimmt.

Bemerkenswert ist, daß die Zugabe der Natronlauge in den die zerstörte schwefelsaure Lösung enthaltenen Destillierkolben

25) Die quantitative organische Mikroanalyse. Verl. J. Springer, Berlin 1930.

unter ständigem Kühlen zu erfolgen hat, da infolge der heftigen Reaktion Spuren von Ammoniak durch die Einfüllöffnung entweichen bzw. Spuren von Natronlauge in die Vorlage gelangen können.

Durch Blindversuche wurde festgestellt, daß 0,08 ccm n/100-HCl zur Bindung des wahrscheinlich aus Kupfersulfat stammenden Stickstoff-Ammoniaks nötig sind, die bei den Bestimmungen in Abzug gebracht werden müssen.

Beträgt die zur Bindung des aus der Dialysatorfüllung stammenden Gesamtammoniaks (Coffein und Novocainhydrochlorid) a ccm, so errechnet sich nach Ermittlung der auf die Dialysatorfüllung treffende Novocainhydrochloridmenge = b gr der auf Coffein fallende Anteil an x ccm n/100-HCl folgendermaßen:

$$x = a - \frac{b}{200 \times 0{,}001363} = a - \frac{b}{0{,}2726}$$

da 1 ccm n/100 HCl = 0,001363 gr Novocainhydrochlorid. Für Coffein gilt dann 1 cm³ n/100 Salzsäure = 0,004852 gr Coffein.

3. Pyramidon.

Zur Bestimmung des Pyramidons wurde nach dem Verfahren von E. Schulek und P. Menyhurth[26]) gearbeitet, das sich durch große Genauigkeit auch bei geringen Pyramidonkonzentrationen auszeichnet.

Die Arbeitsmethode beruht auf der permangenometrischen Oxydation des Pyramidons zum Dioxypyramidon, die in schwach alkalischer Lösung glatt mit kaum meßbarer Geschwindigkeit nach folgender Gleichung verläuft:

$$2\ KMnO_4 \rightarrow K_2MnO_4 + MnO_2 + O_2$$

Sulfation stört die Reaktion. Sie muß vor der Bestimmung durch Zugabe einer äquivalenten Menge Bariumchloridlösung ausgefällt werden.

Analysengang: Entsprechend der Konzentration der zu dialysierenden Lösung wurden 20 bzw. 10 cm³ des auf 200 cm³ aufgefüllten Dialysatorinhalts in einem geräumigen Erlenmeier mit etwa 350 cm³ Wasser und 10 bzw. 5 cm³ n/1 Bariumchloridlösung versetzt. Hierauf gibt man etwa soviel n/10 Natronlauge zu, wie später n/10 Kaliumpermanganatlösung zur Oxydation zu verwenden ist (auf 10 mgr Pyramidon mindestens 5 cm³ n/10 Kaliumpermanganatlösung) und schüttelt gut durch. Nun läßt man einen bekannten Ueberschuß von n/10 Kaliumpermanganat aus einer Pipette möglichst rasch zur Reaktionsflüssigkeit fließen, schüttelt abermals um und gibt rasch 1 gr Kaliumjodid zu. Nach sofortigem

26) E. Schulek u. P. Menyhurth, Zschr. f. analyt. Chemie, 89 (1932), 426.

Umschütteln versetzt man das Reaktionsgemisch mit 10 cm³ 50% Schwefelsäure und titriert unter beständigem Schütteln mit n/10 Natriumthiosulfatlösung bis zur schwach grüngelben Färbung. Jetzt erst gibt man Stärkelösung als Indikator zu und beendet die Titration, wenn die blaue Farbe der Jodstärke nach einer Minute auch nach mehrmaligem Umschütteln nicht mehr zurückkehrt. In einem blinden Versuch bestimmt man den Titer der angewandten n/10 Kaliumpermanganatlösung.

1 cm³ n/10 Kaliumpermanganatlösung entspricht 0,00578 gr Pyramidon.

4. Veronal.

Sowohl die naheliegende acidimetrische Bestimmung des Veronals mit Thymolphtalein als Indikator als auch die argentometrische Methode nach Budde[27]) erwiesen sich bei den geringen Veronalkonzentrationen, wie sie für die Durchführung der Dialysen notwendig sind, als zu ungenau. Es mußte deshalb auch hier eine Gesamtstickstoffbestimmung nach Kjehldahl durchgeführt werden. Die praktische Ausführung erfolgte nach dem Mikroverfahren nach Pregl, wie es bereits auf S. 32 beschrieben wurde.

Bei einer Versuchsreihe von Lösungen bekannter Pyramidon-Veronalkonzentrationen zeigte sich bei der Zerstörung, daß von den 3 Stickstoffatomen des Pyramidons nur 2 quantitativ in Ammoniumsulfat übergeführt werden. Da jedoch bei etwa zweistündiger Zerstörung ein scharfer Haltepunkt der Reaktion zu beobachten war, konnte der Faktor des Pyramidons empirisch ermittelt werden:

1 cm³ n/100 Salzsäure entspricht 0,00110 gr Pyramidon.

Werden a cm³ n/100 Salzsäure zur Bindung des Ammoniaks verbraucht, der von der in z cm³ vorhandenen Veronal- und Pyramidonmenge herrührt, und ist vorher ermittelt worden, daß die Dialysatorfüllung b gr Pyramidon enthält, dann ergeben sich hieraus die auf Veronal entfallenden x cm³ n/100 Salzsäure, nach folgender einfachen Beziehung:

$$x = \frac{z \,.\, b}{200 \cdot 0{,}00110}; \quad x = \frac{z \cdot b}{0{,}220}$$

Für Veronal gilt dann:
1 cm³ n/100 Salzsäure = 0,000921 gr Veronal.
Analysengang wie bei 1.

---

27) Budde, Apothekerzeitung **49** (1934), 295.

5. Theobromincalcium.

Die Bestimmung des Theobromincalciums erfolgte nach dem Verfahren von H. Boie[28]), das sehr genaue Resultate ermöglicht. Es beruht auf folgender Grundlage: Neutralisiert man eine schwach alkalisch reagierende Theobromincalcium-Lösung zunächst mit Säure und versetzt die neutrale Lösung dann mit Silbernitrat im Ueberschuß, so entsteht Theobrominsilber und freie Salpetersäure nach der Gleichung:

$$C_7 H_8 N_4 O_2 + Ag NO_3 \rightarrow C_7 H_7 N_4 O_2 Ag + HNO_3$$

Bei der Titration der gebildeten Salpetersäure mit Alkali wird das Gleichgewicht mit dem Fortschreiten der Titration von links nach rechts verschoben, so daß man dadurch in der Lage ist, die gebildete Salpetersäure quantitativ zu erfassen. Bei geringstem Ueberschuß an Hydroxylionen entsteht Silberoxyd, das als starke Base bei Anwendung von Phenolrot als Indikator einen scharfen Farbumschlag der Lösung hervorruft und das Ende der Reaktion anzeigt.

Analysengang: 50 cm³ des auf 200 cm³ aufgefüllten Dialysatorinhalts werden nach Versetzen mit 1,5 cm³ Indikatorlösung mit n/10 Schwefelsäure bis zur deutlich sauren Reaktion, kenntlich an der zitronengelb werdenden Färbung der Lösung, titriert. Die kurz aufgekochte und unter der Wasserleitung auf 40° abgekühlte Lösung wird mit 10 cm³ n/10 Silbernitratlösung versetzt und mit n/10 Natronlauge auf einen deutlich tiefrot-violetten Farbton filtriert.

1 ccm n/10 Natronlauge = 0,02001 gr Theobromincalcium.

Das verwendete Theobromincalcium wurde abweichend von der durch Louis Rousseau[29]) gegebenen Vorschrift wie folgt dargestellt:

In 500 cm³ Kalkwasser (Gehalt: 0,165% Calciumhydroxyd) wird die dem Calciumgehalt äquivalente Menge Theobromin (4,02 gr) unter Umschütteln eingetragen und die erzielte Lösung zum Sieden erhitzt. Hierauf wird filtriert und das Filtrat in Stickstoffatmosphäre bei 40° zur Trockne eingedampft. Das auf diese Weise gewonnene Präparat wird im kohlensäurefreien Exsikkator über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Es enthält dann noch 16,70% Wasser.

---

28) H. Boie, Pharmaz. Zeitg. **75** (1930), 968.
29) Chem. Zbl. 1915, I b, 1201.

6. Calciumnitrit.

Die Bestimmung des Calciumnitrits erfolgte oxydimetrisch mit Kaliumpermanganat.[30]) Sie beruht auf der Oxydation von salpetriger Säure zu Salpetersäure durch sauere Kaliumpermanganatlösung und erfolgt nach folgender Gleichung:

$$5Ca(NO_2)_2 + 6H_2SO_4 + 4KMnO_4 \rightarrow 5Ca(NO_3)_2 + 4MnSO_4 + 2K_2SO_4 + 6H_2O$$

Die Gegenwart von Theobromin stört die Reaktion.

Analysengang: 40 cm³ des auf 200 cm³ aufgefüllten Dialysatorinhalts werden mit 10 ccm n/10 Silbernitratlösung versetzt. Der entstehende Niederschlag von Theobrominsilber wird in der Weise abfiltriert, daß das Filtrat in einen 350 cm³ Erlenmeier tropft, der eine Mischung von 15 cm³ n/10 Kaliumpermanganatlösung, 10 cm³ verdünnter Schwefelsäure und 200 cm³ Wasser enthält. Der Filterrückstand wird solange mit destilliertem Wasser nachgewaschen, bis eine Probe des abtropfenden Filtrates mit Ammoniumoxalatlösung keine Trübung mehr erkennen läßt. Der Erlenmeier wird dann verschlossen und unter öfterem Umschütteln 15 Minuten stehen gelassen. Nach dieser Zeit fügt man 1 gr Kaliumjodid hinzu und titriert mit n/10 Natriumthiosulfatlösung nach Zugabe von 2 cm³ Stärkelösung bis zur völligen Entfärbung.

1 ccm n/10-Kaliumpermanganatlösung = 0,003303 gr Calciumnitrit.

Das verwendete Calciumnitrit (Schering-Kahlbaum) zeigte nach dem Trocknen bei 100° einen Gehalt von 99,5% Calciumnitrit.

III. Untersuchungsergebnisse.

A. Coffein-Novocainhydrochlorid (Impletol),

Da zur Untersuchung nur Impletolampullen vorlagen, die Coffein und Novocainhydrochlorid in physiologischer Kochsalzlösung gelöst enthalten, sind die Ergebnisse der unter 1. und 2. beschriebenen Untersuchungsverfahren nicht verwertbar und daher im Folgenden nicht aufgeführt. Die Ergebnisse der Dialysen dagegen werden durch den geringen Fremdelektrolytzusatz nicht beeinflußt.

B. Veronal-Pyramidon (Veramon).

C. Theobromincalcium-Calciumnitrit.

---

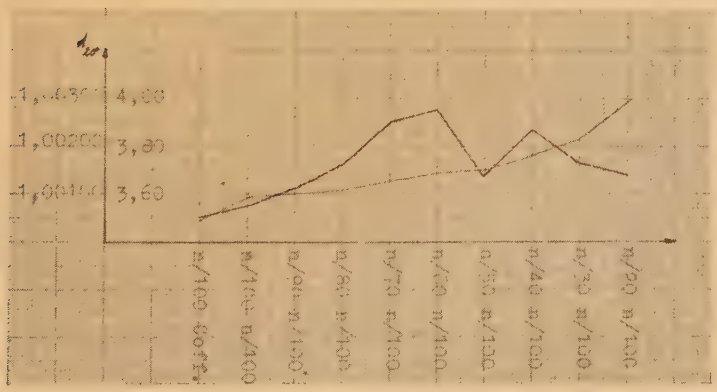
30) vergl. W. Paul, Kurze Anleitung zur Maßanalyse. Verlag Rich. Schoetz.

A. 1 a) **Die Ergebnisse der Dichtebestimmungen.**

a) Tabellarische Darstellung.

	Dichte Lösung	Dichte Cof. Nov.
n/100 Coffeinlösung	1,00046	3,50
n/100 Coff. n/100 Nov.	1,00930	3,55
n/100 Coff. n / 90 Nov.	1,00100	3,62
n/100 Coff. n / 80 Nov.	1,00110	3,72
n/100 Coff. n / 70 Nov.	1,00127	3,90
n/100 Coff. n / 60 Nov.	1,00143	3,95
n/100 Coff. n / 50 Nov.	1,00150	3,68
n/100 Coff. n / 40 Nov.	1,00183	3,87
n/100 Coff. n / 30 Nov.	1,00216	3,73
n/100 Coff. n / 20 Nov.	1,00293	3,68

b) Graphische Darstellung.

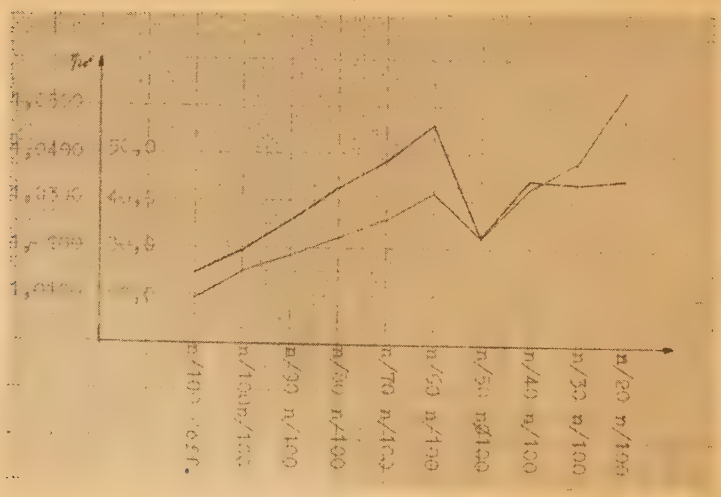


A. 1 b) **Die Ergebnisse der Viskositätsmessungen.**

a) Tabellarische Darstellung.

	Viskos Lösung	Viskos Cof. Nov.
n/100 Coffeinlösung	1,0095	24,95
n/100 Coff. n/100 Nov.	1,0152	29,20
n/100 Coff. n / 90 Nov.	1,0184	36,05
n/100 Coff. n / 80 Nov.	1,0220	42,90
n/100 Coff. n / 70 Nov.	1,0259	48,60
n/100 Coff. n / 60 Nov.	1,0316	56,01
n/100 Coff. n / 50 Nov.	1,0221	32,55
n/100 Coff. n / 40 Nov.	1,0327	44,40
n/100 Coff. n / 30 Nov.	1,0388	43,95
n/100 Coff. n / 20 Nov.	1,0533	45,00

b) Graphische Darstellung.

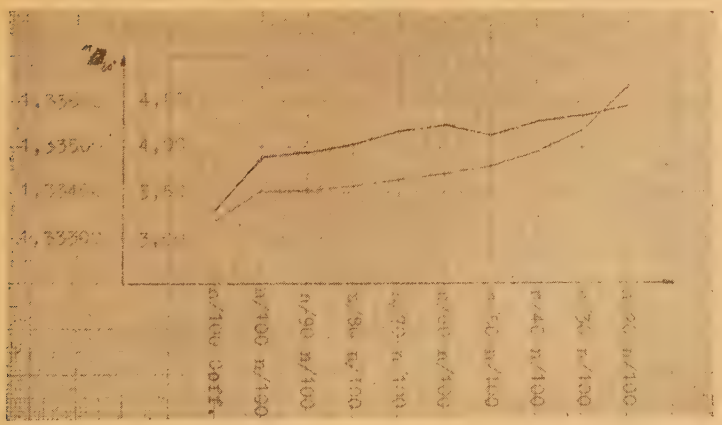


A. 1 d) **Die Ergebnisse der Bestimmung der Brechungsindices.**

a) Tabellarische Darstellung.

	Brechind. Lösung	Brechind. Co. No.
n/100 Coffeinlösung	1,33340	3,32
n/100 Coff. n/100 Nov.	1,33401	3,89
n/100 Coff. n / 90 Nov.	1,33401	3,93
n/100 Coff. n / 80 Nov.	1,33413	4,02
n/100 Coff. n / 70 Nov.	1,33425	4,17
n/100 Coff. n / 60 Nov.	1,33440	4,24
n/100 Coff. n / 50 Nov.	1,33459	4,14
n/100 Coff. n / 40 Nov.	1,33490	4,23
n/100 Coff. n / 30 Nov.	1,33540	4,31
n/100 Coff. n / 20 Nov.	1,33639	4,46

b) Graphische Darstellung.

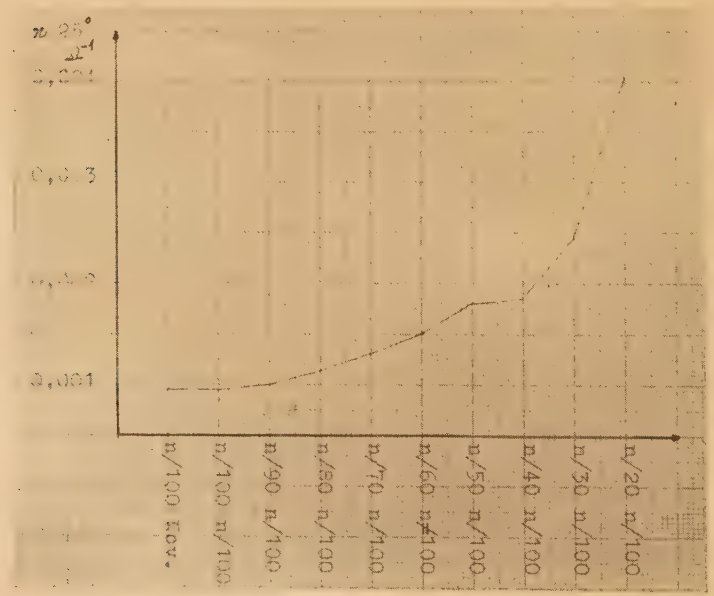


A. 1 e) **Die Ergebnisse der Bestimmung der elektr. Leitfähigkeit.**

a) Tabellarische Darstellung.

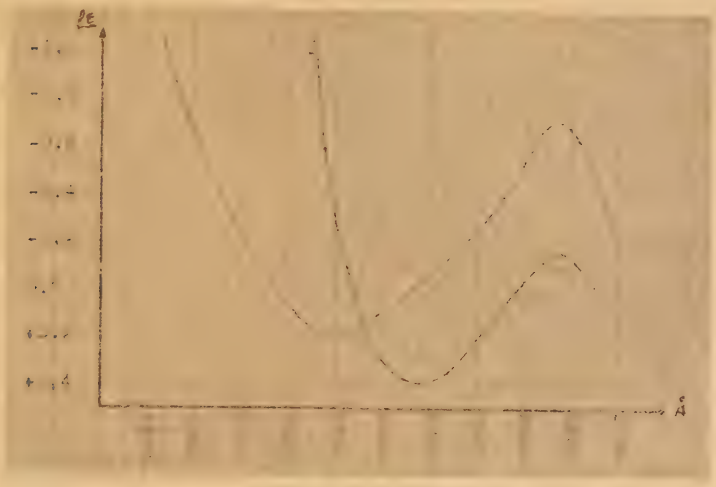
	Spez. Ltfgkt. Ω^{-1}
n/100 Novocainhydrochloridlsg.	0,000950
n/100 Nov. n/100 Coff.	0,000950
n / 90 Nov. n/100 Coff.	0,00100
n / 80 Nov. n/100 Coff.	0,00115
n / 70 Nov. n/100 Coff.	0,00130
n / 60 Nov. n/100 Coff.	0,00150
n / 50 Nov. n/100 Coff.	0,00180
n / 40 Nov. n/100 Coff.	0,00185
n / 30 Nov. n/100 Coff.	0,00245
n / 20 Nov. n/100 Coff.	0,00405

b) Graphische Darstellung.

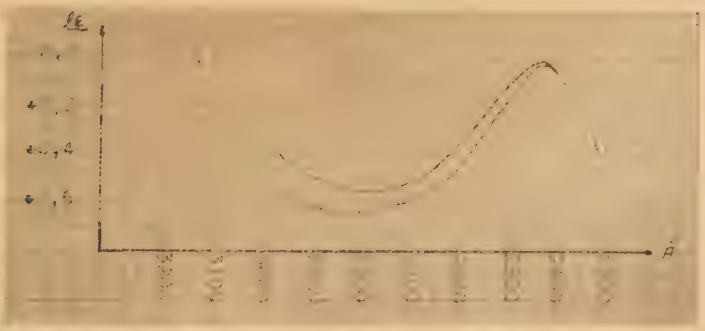


A. 2. **Die Ergebnisse der Absorptionsspektralanalyse.**

1 Coffein/6000 2 Novochydrchl./15000

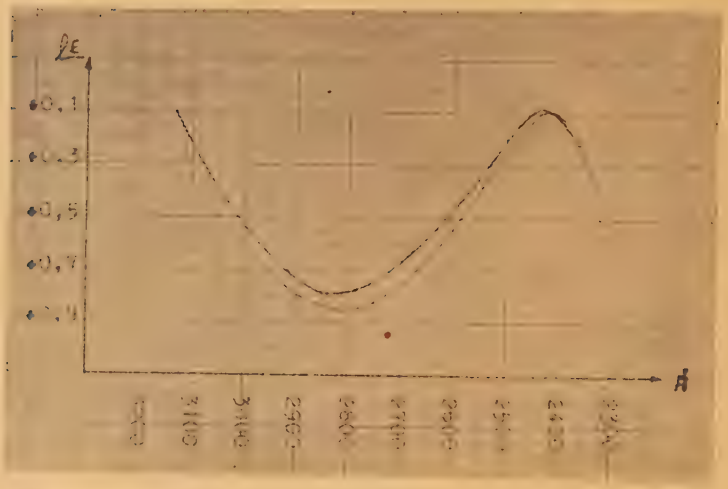


Coffein/6000 + Novochydrchl./6000

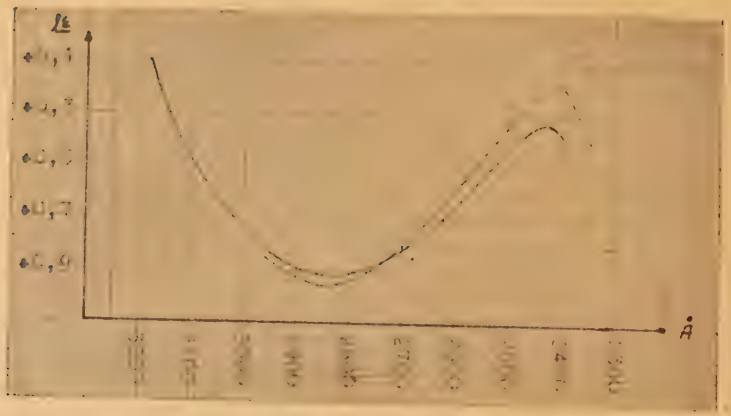


———— experimentell gefunden - - - - berechnet

Coffein 6000 -- Novochydrchl. 4500



Coffein 6000 -- Novochydrchl. 3000



——— gefunden ---- berechnet

A. 3. Die Ergebnisse der Dialysen.

Die angegebenen Kubikzentimeterzahlen sind Mittelwerte aus zwei Bestimmungen.

Für alle Dialysen gilt für die Anfangskonzentration des Coffeins im Dialysator: 100% Dialysatorinhalt = 0,1941 gr Coffein.

1. Dialysen von n 100 Novocainhysrochloridlösung: 100% Dialinh. = 0,2726 gr Novocainhydrochlorid.

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumbromatlösung: 1,625 cm³.
Dem entsprechen 1,625 . 24 . 0,006215 = 0,2423 gr Novocainhydrochlorid = 88,9% des ursprünglichen Dialinh. an Novocainhydrochlorid.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}235$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumbromatlösung: 1,443 cm³.
Dem entsprechen 1,443 . 24 . 0,006215 = 0,2155 gr Novocainhydrochlorid = 79,0% des ursprünglichen Dialinh. an Novocainhydrochlorid.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}236$.

2. Dialysen von n/100 Coffeinlösung:

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/100 Salzsäure: 1,71 cm³.
Dem entsprechen 1,71 . 0,0004852 . 200 = 0,1660 gr Coffein = 85,5% des ursprüngl. Dialinhalts an Coffein.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}313$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/100 Salzsäure: 1,46 cm³.
Dem entsprechen 1,46 . 0,0004852 . 200 = 0,1417 gr Coffein = 73,0% des ursprüngl. Dialinh. an Coffein.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}316$.

3. Dialysen von n/100 Coffein- + n/100 Novocainhydrochloridlösung.

A. Dialysen von n/100 Novocainhydrochloridlösung:

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumbromatlösung: 1,635 cm³.
Dem entsprechen 0,2438 gr Nov.hydr. = 89,4% des ursprüngl. Dialinh. an Nov. hydr.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}224$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumbromatlösung: 1,46 cm³.
Dem entsprechen 0,2178 gr Nov. hydr. = 79,8% des ursprüngl. Dialinh. an Novocainhydrochlorid.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}226$.

B. Dialysen von n/100 Coffeinlösung:

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 2,615 cm³.
Hiervon entfallen auf Coffein: 2,615 — 0,895 = 1,720 cm³.
Dem entsprechen 0,1669 gr Coffein = 86,0% des ursprüngl. Dialinh. an Coffein.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}302$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 2,273 cm³.
Hiervon entfallen auf Coffein: 2,273 — 0,799 = 1,474 cm³.
Dem entsprechen 0,1430 gr Coffein = 73,7% des ursprüngl. Dialinh. an Coffein.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}305$.

4. Dialysen von n/80 Novocainhydrochloridlösung + n/100 Coffeinlösung.

A. Dialysen von n/80 Novocainhydrochloridlösung:
100% Dialysatorinhalt: 0,3410 gr Novocainhydrochlorid.
a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/100 Kaliumbromatlösung: 2,04 cm³.
Dem entsprechen 0,3043 gr Novocainhydrochl. = 89,3% des ursprüngl. Dialinh. an Novocainhydrochl.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}226$.
b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumbromatlösung: 1,817 cm³.
Dem entsprechen 0,2710 gr Novocainhydrochl. = 79,5% des ursprüngl. Dialinh. an Novocainhydrochl.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}229$.

B. Dialysen von n/100 Coffeinlösung:
a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/100 Salzsäure: 2,835 cm³.
Hiervon entfallen auf Coffein: 2,835 — 1,115 = 1,72 cm³.
Dem entsprechen 0,1669 gr Coffein = 86,0% des ursprünglichen Dialinh. an Coffein.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}302$.
b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/100 Salzsäure: 2,474 cm³.
Hiervon entfallen auf Coffein: 2,474 — 0,994 = 1,48 cm³.
Dem entsprechen 0,1436 gr Coffein = 74% des ursprünglichen Dialinh. an Coffein.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}300$.

5. Dialysen von n/60 Novocainhydrochlorid- + n/100 Coffeinlösung.

A. Dialysen von n/60 Novocainhydrochloridlösung:
100% Dialyseninhalt = 0,4543 gr Novocainhydrochlorid.
a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumbromatlösung: 2,72 cm³.
Dem entsprechen 0,4067 gr Novocainhydrochlorid = 89,5% des ursprüngl. Dialinh. an Novocainhydrochl.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}222$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumbromatlösung: 2,419 cm^3.
Dem entsprechen 0,3608 gr Novocainhydrochl. = 79,4% des ursprüngl. Dialinh. an Novocainhydrochl.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}2300$.

B. Dialyse von n/100 Coffeinlösung.
a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 3,218 cm^3.
Hiervon entfallen auf Coffein: 3,218 — 1,492 = 1,726 cm^3.
Dem entsprechen 0,1675 gr Coffein = 86,3% des ursprüngl. Dialinh. an Coffein.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}294$.
b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/10 Salzsäure: 2,825 cm^3.
Hiervon entfallen auf Coffein: 2,825 — 1,325 = 1,50 cm^3.
Dem entsprechen 0,1455 gr Coffein = 75,0%.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}289$.

6. Dialysen von n/50 Novocainhydrochloridlösung + n/100 Coffeinlösung.

A. Dialysen von n/50 Novocainhydrochloridlösung.
100% Dialinh. = 0,5452 gr Novocainhydrochlorid.
a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumbromatlösung: 3,326 cm^3.
Dem entsprechen 0,4960 gr Novocainhydrochl. = 91,0% des ursprüngl. Dialinh. an Novocainhydrochl.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}189$.
b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumbromatlösung: 3,015 cm^3.
Dem entsprechen 0,4497 gr Novocainhydrochl. = 82,5% des ursprüngl. Dialinh. an Novocainhydrochl.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}192$.

B. Dialysen von n/100 Coffeinlösung:
ä) Dialysendauer: 30 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 3,632 cm^3.
Hiervon entfallen auf Coffein: 3,632 — 1,82 = 1,812 cm^3.
Dem entsprechen 0,1759 gr Coffein = 90,6% des ursprüngl. Dialinh. an Coffein.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}197$.
b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 3,29 cm^3.
Hiervon entfallen auf Coffein: 3,29 — 1,65 = 1,64 cm^3.
Dem entsprechen 0,1592 gr Coffein = 82,0% des ursprüngl. Dialinh. an Coffein.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}198$.

7. Dialysen von n/40 Novocainhydrochloridlösung + n/100 Coffeinlösung.

A. Dialysen von n/40 Novocainhydrochloridlösung:
100% Dialysatorinhalt = 0,6851 gr Novocainhydrochlorid.

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumbromatlösung: 4,10 cm³.
Dem entsprechen 0,115 gr Novocainhydrochl. = 89,3% des ursprüngl. Dialinh. an Novocainhydrochl.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}226$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumbromatlösung: 3,69 cm³.
Dem entsprechen 0,5504 gr Novocainhydrochl. = 80,3% des ursprüngl. Dialinh. an Novocainhydrochl.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}219$.

B. Dialysen von n/100 Coffeinlösung:

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 4,055 cm³.
Hiervon entfallen auf Coffein: 4,055 — 2,243 = 1,812 cm³.
Dem entsprechen 0,1759 gr Coffein = 90,6% des ursprüngl. Dialinh. an Coffein.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}197$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 3,65 cm³.
Hiervon entfallen auf Coffein: 3,65 — 2,02 = 1,63 cm³.
Dem entsprechen 0,1582 gr Coffein = 81,5% des ursprüngl. Dialinh. an Coffein.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}204$.

8. Dialysen von n/20 Novocainhydrochloridlösung + n/100 Coffeinlösung.

A. Dialysen von n/20 Novocainhydrochloridlösung:
100% Dialysatorinhalt = 1,362 gr Novocainhydrochl.

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumbromatlösung: 8,12 cm³.
Dem entsprechen 1,211 gr Novocainhydrochl. = 89,0% des ursprüngl. Dialinh. an Novocainhydrochlorid.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}230$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumbromatlösung: 7,28 cm³.
Dem entsprechen 1,086 gr Novocainhydrochl. = 79,7% des ursprüngl. Dialinh. an Novocainhydrochl.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}227$.

B. Dialysen von n/100 Coffeinlösung:

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 6,265 cm³.
Hiervon entfallen auf Coffein: 6,25 — 4,44 = 1,81 cm³.
Dem entsprechen 0,1756 gr Coffein = 90,5% des ursprüngl. Dialinh. an Coffein.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}199$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Gesamtverbrauch an n 100 Salzsäure: 5,615 cm³.
Hiervon entfallen auf Coffein: 5,615 — 3,98 = 1,635 cm³.
Dem entsprechen 0,1586 gr Coffein = 81,7% des ursprüngl. Dialinh. an Coffein.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}202$.

9. Dialysen von Impletol.

Zu den Dialysen wurden 15 Ampullen Impletol verwendet. Diese enthalten:

1,026 gr Impletol = 0,600 gr Novocainhydrochlorid + 0,426 gr Coffein.

Der Ampulleninhalt wurde quantitativ in einen 250 cm³ Meßkolben übergeführt und mit konzentrierter Natriumsulfatlösung so bis zur Marke aufgefüllt, daß die Lösung hinsichtlich Natriumsulfat 1 Molar war. Damit war für die Dialysen:

100% Dialysatorinhalt an Novocainhydrochl. = 0,2400 gr
100% Dialysatorinhalt an Coffein = 0,1704 gr

Zum Unterschied von den bisherigen Arbeitsweise wurde der Dialysatorinhalt nach Beendigung der Dialyse zur Erhöhung der Meßgenauigkeit in einen 150 cm³ Meßkolben quantitativ übergeführt.

Die Formel für die Berechnung der bei der Gesamtstickstoffbestimmung auf Novocainhydrochlorid entfallenden cm³ n/100 Salzsäure lautet infolgedessen hier:

$$x = a - \frac{b}{0{,}2045}$$

A. Dialysen der Novocainhydrochloridlösung:

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumbromatlösung: 1,92 cm³.
Dem entsprechen 1,92 . 18 . 0,006215 = 0,2148 gr Novocainhydrochloridlösung = 89,5% des ursprüngl. Dialinh. an Novocainhydrochlorid.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}222$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumbromatlösung: 1,71 cm³.
Dem entsprechen 1,71 . 18 . 0,006215 = 0,1913 gr Novocainhydrochloridlösung = 79,7% des ursprüngl. Dialinh. an Novocainhydrochlorid.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}227$.

B. Dialysen der Coffeinlösung:

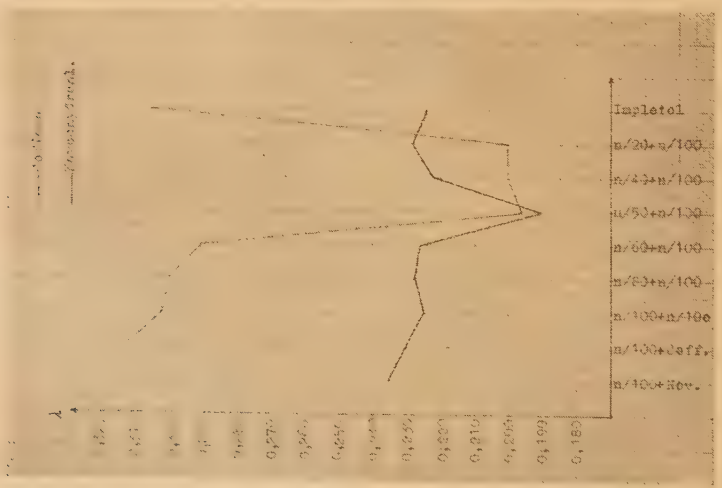
a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/100 Salzsäure: 3,06 cm³.
Hiervon entfallen auf Coffein: 3,06 — 1,05 = 2,01 cm³.
Dem entsprechen 2,01 . 150 . 0,0004852 = 0,1463 gr Coffein = 85,9% des ursprüngl. Dialinh. an Coffein.
Hieraus rechnet sich: λ_{30} = 0,304.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Gesamtverbrauch an n 100 Salzsäure: 2,655 cm³.
Hiervon entfallen auf Coffein: 2,6555 — 0,935 = 1,72 cm³.
Dem entsprechen 1,72 . 0,0004852 . 150 = 0,1252 gr Coffein = 73,4% des ursprüngl. Dialinh. an Coffein.
Hieraus rechnet sich: λ_{60} = 0,309.

Uebersicht über die Ergebnisse der Dialysen.

1. Tabellarische Darstellung der Dialysenergebnisse.

	Novochydrchl.			Coffein		
	λ_{30}	λ_{60}	Mittel	λ_{30}	λ_{60}	Mittel
n/100 Novochydrchllsg.	0,235	0,236	0,2355			
n/100 Coffeinlsg.				0,313	0,316	0,3145
n 100 Nov. + n 100 Coff.	0,224	0,226	0,225	0,302	0,305	0,3035
n 80 Nov. + n 100 Coff.	0,226	0,229	0,2275	0,302	0,300	0,301
n / 60 Nov. + n/100 Coff.	0,222	0,230	0,226	0,294	0,289	0,2915
n 50 Nov. + n 100 Coff.	0,189	0,192	0,1905	0,197	0,198	0,1975
n 40 Nov. + n 100 Coff.	0,226	0,219	0,2225	0,197	0,204	0,2005
n 20 Nov. + n 100 Coff.	0,230	0,227	0,2285	0,199	0,202	0,2005
Impletol	0,222	0,227	0,2245	0,304	0,309	0,3065



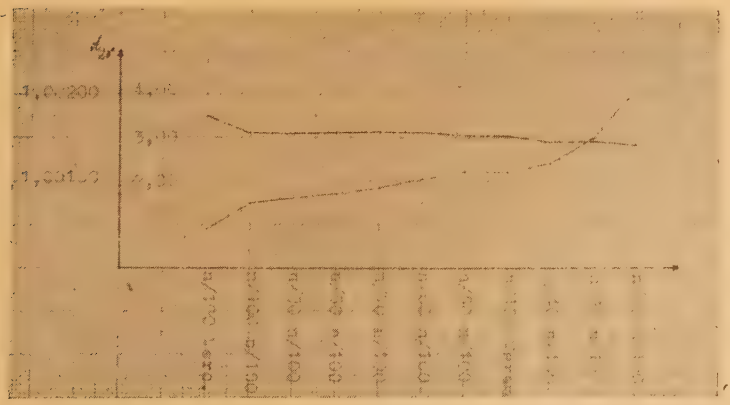
2. Graphische Darstellung der Dialysenergebnisse.

B. 1 a) **Die Ergebnisse der Dichtebestimmungen.**

a) Tabellarische Darstellung.

	Dichte Lösung	Dichte Ver. Pyr.
n/100 Veronallösung	1,00045	3,48
n/100 Ver. n/100 Pyr.	1,00076	3,10
n/100 Ver. n/90 Pyr.	1,00080	3,08
n/100 Ver. n/80 Pyr.	1,00085	3,10
n/100 Ver. n/70 Pyr.	1,00093	3,11
n/100 Ver. n/60 Pyr.	1,00102	3,11
n/100 Ver. n/50 Pyr.	1,00110	3,04
n/100 Veramonlösung	1,00110	3,04
n/100 Ver. n/40 Pyr.	1,00121	2,93
n/100 Ver. n/30 Pyr.	1,00150	2,93
n/100 Ver. n/20 Pyr.	1,00205	2,88

b) Graphische Darstellung.

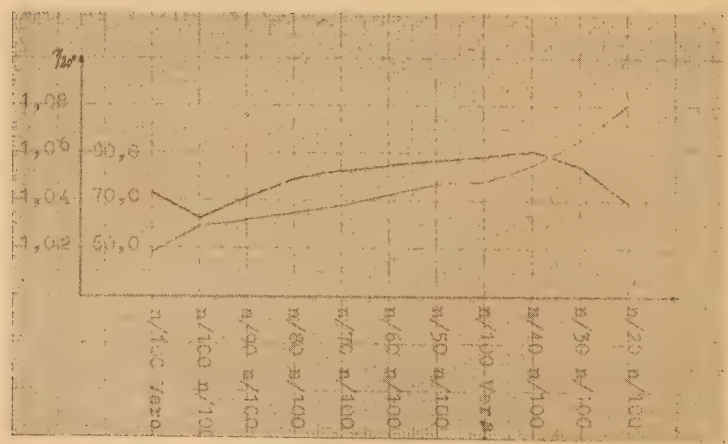


B. 1 b) **Die Ergebnisse der Viskositätsmessungen.**

a) Tabellarische Darstellung.

	Viskos. Lösung	Viskos. Ver. Pyr.
n/100 Veronallösung	1,018	71,8
n/100 Ver. n/100 Pyr.	1,029	66,4
n/100 Ver. n/90 Pyr.	1,032	70,5
n/100 Ver. n/80 Pyr.	1,035	74,6
n/100 Ver. n/70 Pyr.	1,038	76,2
n/100 Ver. n/60 Pyr.	1,042	77,5
n/100 Ver. n/50 Pyr.	1,047	78,3
n/100 Veramonlösung	1,0475	79,2
n/100 Ver. n/40 Pyr.	1,055	80,2
n/100 Ver. n/30 Pyr.	1,065	77,6
n/100 Ver. n/20 Pyr.	1,080	69,6

b) Graphische Darstellung.

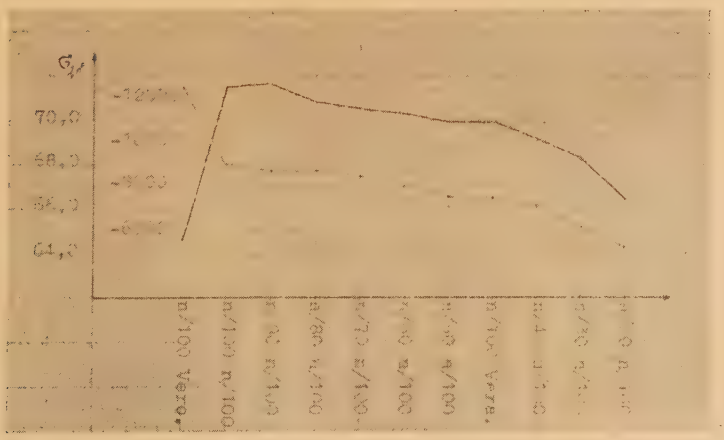


B. 1 c) **Ergebnisse der Messung der Oberflächenspannung.**

a) Tabellarische Darstellung.

	Oberflsp. Lösung	Oberflsp. Ver. Pyr.
n/100 Veronallösung	71,43	— 5620
n/100 Ver. n/100 Pyr.	68,00	— 12500
n/100 Ver. n/90 Pyr.	67,70	— 12600
n/100 Ver. n/80 Pyr.	67,70	— 11800
n/100 Ver. n/70 Pyr.	67,45	— 11480
n/100 Ver. n/60 Pyr.	67,00	— 11350
n/100 Ver. n/50 Pyr.	66,55	— 10950
n/Veramonlösung	66,55	— 10950
n/100 Ver. n/40 Pyr.	66,10	— 10110
n/100 Ver. n/30 Pyr.	65,20	— 9300
n/100 Ver. n/20 Pyr.	64,30	— 7480

b) Graphische Darstellung.

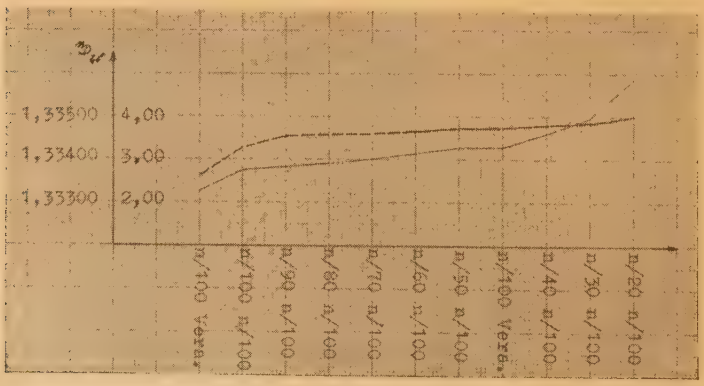


B. 1 d) **Die Ergebnisse der Bestimmung der Brechungsindices.**

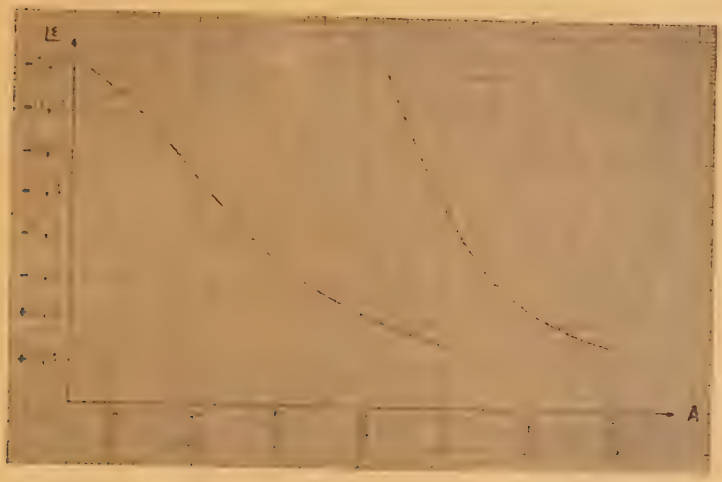
a) Tabellarische Darstellung.

	Brechind. Lösung	Brechind. Ver. Pyr.
n/100 Veronallösung	1,33328	2,65
n/100 Ver. n/100 Pyr.	1,33379	3,29
n/100 Ver. n/90 Pyr.	1,33385	3,53
n/100 Ver. n/80 Pyr.	1,33392	3,56
n/100 Ver. n/70 Pyr.	1,33401	3,59
n/100 Ver. n/60 Pyr.	1,33413	3,69
n/100 Ver. n/50 Pyr.	1,33429	3,74
n/100 Veramonlösung	1,33430	3,75
n/100 Ver. n/40 Pyr.	1,33461	3,82
n/100 Ver. n/30 Pyr.	1,33499	3,84
n/100 Ver. n/20 Pyr.	1,33589	4,01

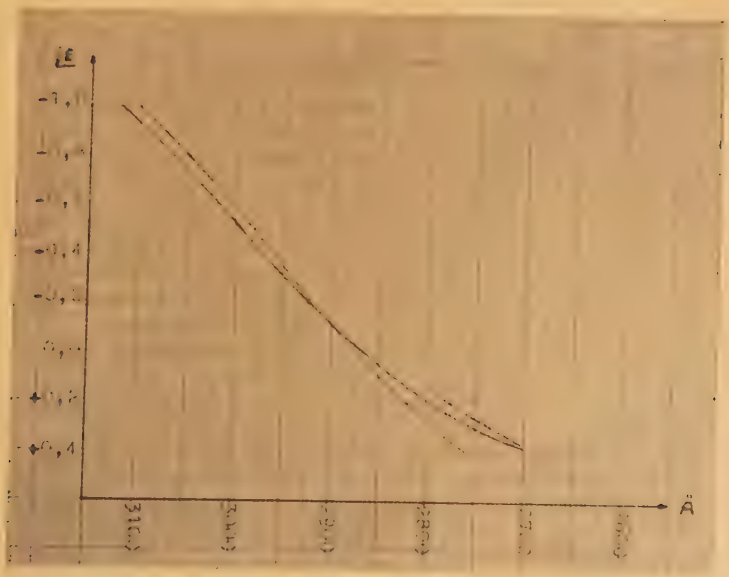
b) Graphische Darstellung.



B. 2. **Die Ergebnisse der Absorptionsspektralanalyse.**



——— n 3000 Pyramidon ------ n 50 Veronal



———n 6000 Veramon — · — n 3000 Pyr. + n 50 Ver. gefunden
------ berechnet

B. 3. Die Ergebnisse der Dialysen.

Die angegebenen Kubikzentimeterzahlen sind Mittelwerte aus zwei Bestimmungen.

Für alle Dialysen gilt für die Anfangskonzentration des Veronals im Dialysator: 100% Dialysatorinhalt = 0,1841 gr Veronal.

1. Dialysen von n/100 Pyramidonlösung.
   100% Dialysatorinhalt = 0,2312 gr Pyramidon.
   Für die Bestimmung wurden verwendet 20 cm³ des Dialinh.
   a) Dialysendauer: 30 Minuten.
      Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 3,62 cm³.
      Dem entsprechen 0,2092 gr Pyramidon = 90,5% des ursprüngl. Dialinh. an Pyramidon.
      Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}200$.
   b) Dialysendauer: 60 Minuten.
      Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 3,26 cm³.
      Dem entsprechen 0,1885 gr Pyramidon = 81,5% des ursprüngl. Dialinh. an Pyramidon.
      Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}204$.

2. Dialysen von n/100 Veronallösung.
   Für die Bestimmung wurden 4 cm³ des Dialinh. verwendet.
   a) Dialysendauer: 30 Minuten.
      Verbrauch an n/100 Salzsäure: 3,368 cm³.
      Dem entsprechen 0,1551 gr Veronal = 84,25% des ursprüngl. Dialinh. an Veronal.
      Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}338$.
   b) Dialysendauer: 60 Minuten.
      Verbrauch an n/100 Salzsäure: 2,85 cm³.
      Dem entsprechen 0,1312 gr Veronal = 71,3% des ursprünglichen Dialinh. an Veronal.
      Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}343$.

3. Dialysen von n/100 Veronal- + n/100 Pyramidonlösung.

   A. Dialysen von n/100 Pyramidonlösung:
      100% Dialysatorinhalt = 0,2312 gr Pyramidon.
      Für die Bestimmung wurden 20 cm³ des Dialysatorinhaltes verwendet.
      a) Dialysendauer: 30 Minuten.
         Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 3,636 cm³.
         Dem entsprechen 0,2101 gr Pyramidon = 90,6% des ursprüngl. Dialinh. an Pyramidon.
         Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}197$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 3,28 cm³.
Dem entsprechen 0,1896 gr Pyramidon = 82,0 % des ursprüngl. Dialinh. an Pyramidon.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}198$.

B. Dialysen von n/100 Veronallösung:
Für diese und alle folgenden Gesamtstickstoffbestimmungen wurden 2 cm³ des Dialysatorinhalts verwendet.

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 3,59 cm³.
Hiervon entfallen auf Veronal: 3,59 — 1,911 = 1,675 cm³.
Dem entsprechen 0,1547 gr Veronal = 84,0% des ursprüngl. Dialinh. an Veronal.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}348$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzhäure: 3,15 cm³.
Hiervor entfallen auf Veronal: 3,15 — 1,725 = 1,425 cm³.
Dem entsprechen 0,1312 gr Veronal = 71,3% des ursprüngl. Dialysatorinhalts an Veronal.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}338$.

4. Dialysen von n/80 Pyramidon- + n/100 Veronallösung.

A. Dialysen von n/80 Pyramidonlösung:
100% Dialysatorinhalt = 0,289 gr Pyramidon.
Für die Bestimmung wurden 20 cm³ des Dialysatorinhalts verwendet.

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 4,535 cm³.
Dem entsprechen 0,2621 gr Pyramidon = 90,7% des ursprüngl. Dialinh. an Pyramidon.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}195$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 4,08 cm³.
Dem entsprechen 0,2358 gr Pyramidon = 81,6% des ursprüngl. Dialinh. an Pyramidon.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}203$.

B. Dialysen von n/100 Veronallösung:
a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 4,07 cm³.
Hiervon entfallen auf Veronal: 4,07 — 2,383 = 1,687 cm³.

Dem entsprechen 0,1554 gr Veronal = 84,4% der ursprüngl. Dialinh. an Veronal.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}339$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 3,56 cm³.
Hiervon entfallen auf Veronal: 3,56 — 2,14 = 1,42 cm³ = 0,1308 gr Veronal = 71,1% des ursprüngl. Dialinh. an Veronal.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}341$.

5. Dialysen von n/60 Pyramidonlösung + n/100 Veronallösung.

A. Dialysen von n/60 Pyramidonlösung:
100% Dialysatorinhalt = 0,3853 gr Pyramidon.
Für diese und alle folgenden Bestimmungen wurden 10 cm³ des Dialysatorinhalts verwendet.

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 3,01 cm³.
Dem entsprechen 0,3480 gr Pyramidon = 90,3% des ursprüngl. Dialinh. an Pyramidon.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}204$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermangantlösung: 2,72 cm³.
Dem entsprechen 0,3145 gr Pyramidon = 81,6% des ursprüngl. Dialinh. an Pyramidon.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}203$.

B. Dialysen von n/100 Veronallösung:

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 4,855 cm³.
Hiervon entfallen auf Veronal: 4,855 —3,165 = 1,69 cm³.
Dem entsprechen 0,1557 gr Veronal = 84,6% des ursprüngl. Dialinh. an Veronal.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}334$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 4,28 cm³.
Hiervon entfallen auf Veronal: 4,28 — 2,86 = 1,42 cm³.
Dem entsprechen 0,1308 gr Veronal = 71,1% des ursprüngl. Dialinh. an Veronal.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}341$.

6. Dialysen von n/50 Pyramidon- + n/100 Veronallösung.

A. Dialysen von n/50 Pyramidonlösung:
100% Dialysatorinhalt = 0,4624 gr Pyramidon.

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 3,62 cm³.
Dem entsprechen 0,4186 gr Pyramidon = 90,5% des ursprüngl. Dialinh. an Pyramidon.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}200$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 3,28 cm³.
Dem entsprechen 0,3792 gr Pyramidon = 82,0 % des ursprüngl. Dialinh. an Pyramidon.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}198$.

B. Dialysen von n/100 Veronallösung:

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 5,485 cm³.
Hiervon entfallen auf Veronal: 5,490 — 3,805 = 1,685 cm³.
Dem entsprechen 0,1554 gr Veronal = 84,4% des ursprüngl. Dialinh. an Veronal.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}339$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 4,865 cm³.
Hiervon entfallen auf Veronal: 4,865—3,45 = 1,415 cm³.
Dem entsprechen 0,1303 gr Veronal = 70,8% des ursprüngl. Dialinh. an Veronal.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}345$.

7. Dialysen von n/100 Veramonlösung.

A. Dialysen von n/50 Pyramidonlösung:
100% Dialysatorinhalt an Pyramidon = 0,4624 gr Pyramidon.

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 3,615 cm³.
Dem entsprechen 0,4179 gr Pyramidon = 90,4% des ursprüngl. Dialysatorinhalts an Pyramidon.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}202$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 3,268 cm³.
Dem entsprechen 0,3778 gr Pyramidon = 81,7% des ursprüngl. Dialinh. an Pyramidon.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}202$.

B. Dialysen von n/100 Veronallösung:

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 5,48 cm^3.
Hiervon entfallen auf Veronal: 5,484 — 3,80 = 1,684 cm^3.
Dem entsprechen 0,1551 gr Veronal = 84,25% des ursprüngl. Dialinh. an Veronal.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}343$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 4,855 cm^3.
Hiervon entfallen auf Veronal: 4,855 — 3,435 = 1,42 cm^3.
Dem entsprechen 0,1308 gr Veronal = 71,1% des ursprüngl. Dialinh. an Veronal.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}341$.

8. Dialysen von n/40 Pyramidon- + n/100 Veronallösung.

A. Dialysen von n/40 Pyramidonlösung:
100% Dialysatorinhalt = 0,5780 gr Pyramidon.

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 4,51 cm^3.
Dem entsprechen 0,5213 gr Pyramidon = 90,2% des ursprüngl. Dialinh. an Pyramidon.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}206$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 4,08 cm^3.
Dem entsprechen 0,4716 gr Pyramidon = 81,6% des ursprüngl. Dialinh. an Pyramidon.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}203$.

B. Dialysen von n/100 Veronallösung:

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 6,427 cm^3.
Hiervon entfallen auf Veronal: 6,427 — 4,74 = 1,687 cm^3.
Dem entsprechen 0,1554 gr Veronal = 84,4% des ursprüngl. Dialinh. an Veronal.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}339$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 5,702 cm^3.
Hiervon entfallen auf Veronal: 5,702 — 4,287 = 1,425 cm^3.
Dem entsprechen 0,1312 gr Veronal = 71,3% des ursprüngl. Dialinh. an Veronal.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}338$.

9. Dialysen von n/30 Pyramidon- + n/100 Veronallösung.

A. Dialysen von n/30 Pyramidonlösung:
100% Dialysatorinhalt = 0,7703 gr Pyramidon.

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 6,04 cm³.
Dem entsprechen 0,6982 gr Pyarmidon = 90,6% des ursprüngl. Dialinh. an Pyramidon.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}197$.

b) Dailysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 5,445 cm³.
Dem entsprechen 0,6294 gr Pyramidon = 81,7% des ursprüngl. Dialinh. an Pyramidon.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}202$.

B. Dialysen von n/100 Veronallösung:

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 8,02 cm³.
Hiervon entfallen auf Veronal: 8,02 — 6,33 = 1,69 cm³.
Dem entsprechen 0,1557 gr Veronal = 84,6% des ursprüngl. Dialysatorinhalts an Veronal.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}334$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Gesamtverbrauch an n/100 Salzsäure: 7,14 cm³.
Hiervon entfallen auf Veronal: 7,14 — 5,72 = 1,42 cm³.
Dem entsprechen 0,1308 gr Veronal = 71,1% des ursprüngl. Dialinh. an Veronal.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}341$.

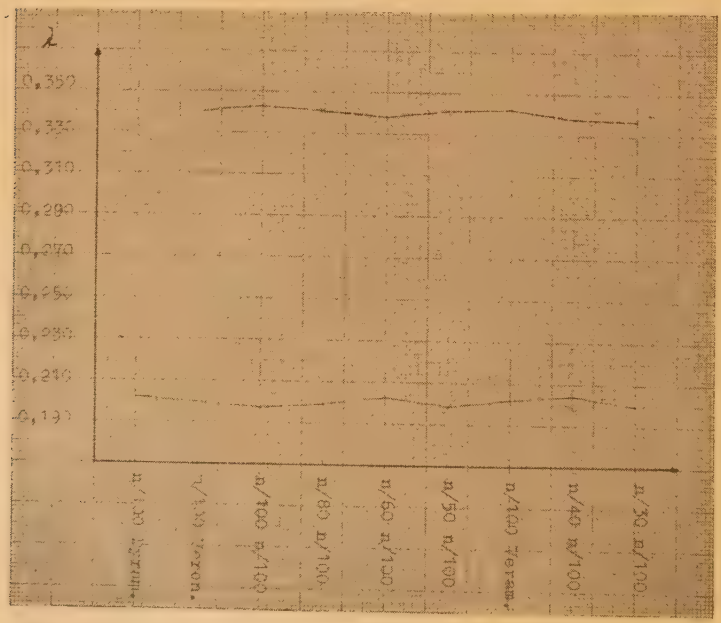
Eine weitere Steigerung der Pyramidonkonzentration war wegen Erreichung der Löslichkeitsgrenze von Pyramidon in n/1 Natriumsulfatlösung nicht möglich.

Uebersicht über die Ergebnisse der Dialysen.

1. Tabellarische Darstellung der Dialysenergebnisse.

	Pyramidon			Veronal		
	λ_{30}	λ_{60}	Mittel	λ_{30}	λ_{60}	Mittel
n/100 Pyramidonlösung	0,200	0,204	0,202			
n/100 Veronallösung				0,343	0,338	0,3405
n/100 Pyr. + n/100 Ver.	0,197	0,198	0,1975	0,348	0,338	0,343
n / 80 Pyr. + n/100 Ver.	0,195	0,203	0,199	0,339	0,341	0,340
n / 60 Pyr + n/100 Ver.	0,204	0,203	0,2035	0,334	0,341	0,3375
n / 50 Pyr. + n/100 Ver.	0,200	0,198	0,199	0,339	0,345	0,342
n/100 Veramonlösung	0,202	0,202	0,202	0,343	0,341	0,3425
n / 40 Pyr. + n/100 Ver.	0,206	0,203	0,2045	0,339	0,338	0,3385
n / 30 Pyr + n/100 Ver.	0,197	0,202	0,1995	0,334	0,341	0,3375

2. Graphische Darstellung der Dialysenergebnisse.



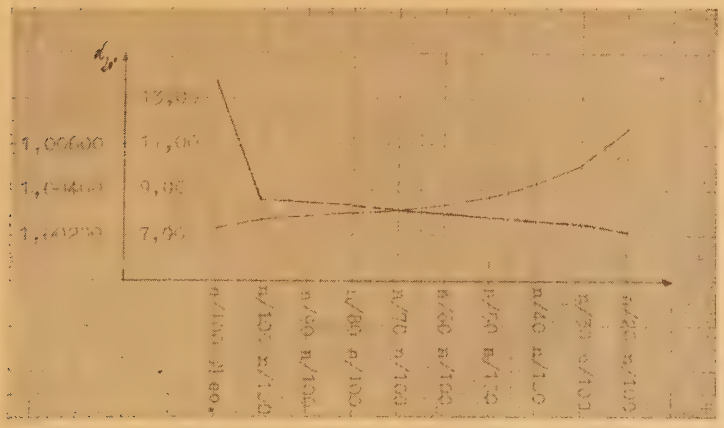
Pyramidon Veronal

C. 1 a) **Die Ergebnisse der Dichtebestimmungen.**

a) Tabellarische Darstellung.

		Dichte Lösung	Dichte Th. Ca.
n/100 Theobromincalclsg.		1,00230	13,8
n/100 Theo.	n/100 Calc.	1,00270	8,56
n/100 Theo.	n/90 Calc.	1,00285	8,44
n/100 Theo.	n/80 Calc.	1,00297	8,31
n/100 Theo.	n/70 Calc.	1,00314	8,13
n/100 Theo.	n/60 Calc.	1,00336	7,95
n/100 Theo.	n/50 Calc.	1,00370	7,80
n/100 Theo.	n/40 Calc.	1,00425	7,67
n/100 Theo.	n/30 Calc.	1,00513	7,51
n/100 Theo.	n/20 Calc.	1,00674	7,15

b) Graphische Darstellung.

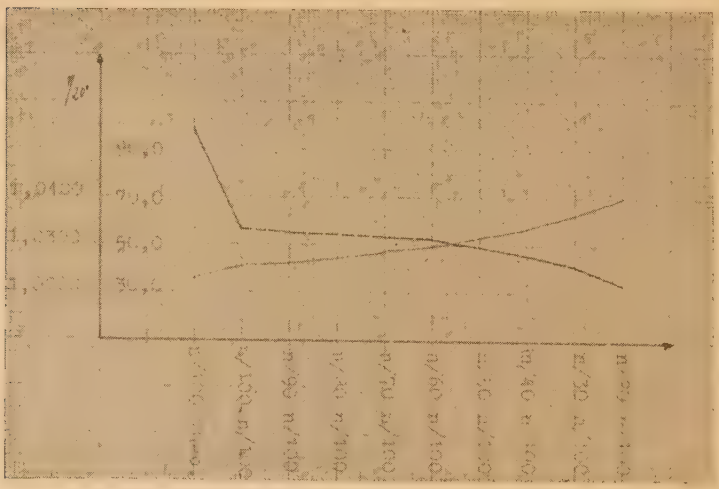


C. 1 b) **Die Ergebnisse der Viskositätsmessungen.**

a) Tabellarische Darstellung.

		Viskos. Lösung	Viskos. Th. Ca.
n/100 Theobromincalclsg.		1,0230	99,5
n/100 Theo.	n/100 Calc.	1,0256	56,9
n/100 Theo.	n / 90 Calc.	1,0260	54,8
n/100 Theo.	n / 80 Calc.	1,0272	54,5
n/100 Theo.	n / 70 Calc.	1,0286	53,7
n/100 Theo.	n / 60 Calc.	1,0297	52,2
n/100 Theo.	n / 50 Calc.	1,0315	49,3
n/100 Theo.	n / 40 Calc.	1,0337	46,0
n/100 Theo.	n / 30 Calc.	1,0367	41,2
n/100 Theo.	n / 20 Calc.	1,0400	32,9

b) Graphische Darstellung.

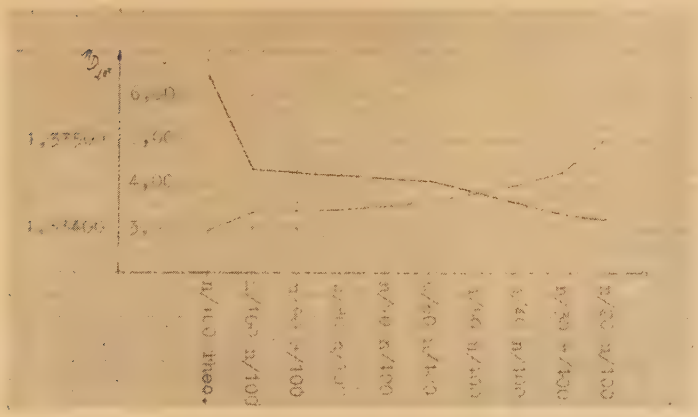


C. 1 d) **Die Ergebnisse der Bestimmung der Brechungsindices.**

a) Tabellarische Darstellung.

		Brechind. Lösung	Brechind. Th. Ca.
n/100	Theobromincalclsg.	1,33397	6,46
n/100	Theo. n/100 Calc.	1,33417	4,34
n/100	Theo. n / 90 Calc.	1,33419	4,28
n/100	Theo. n / 80 Calc.	1,33421	4,20
n/100	Theo. n / 70 Calc.	1,33426	4,16
n/100	Theo. n / 60 Calc.	1,33432	4,08
n/100	Theo. n / 50 Calc.	1,33440	3,87
n/100	Theo. n / 40 Calc.	1,33450	3,61
n/100	Theo. n / 30 Calc.	1,33464	3,37
n/100	Theo. n / 20 Calc.	1,33505	3,24

b) Graphische Darstellung.

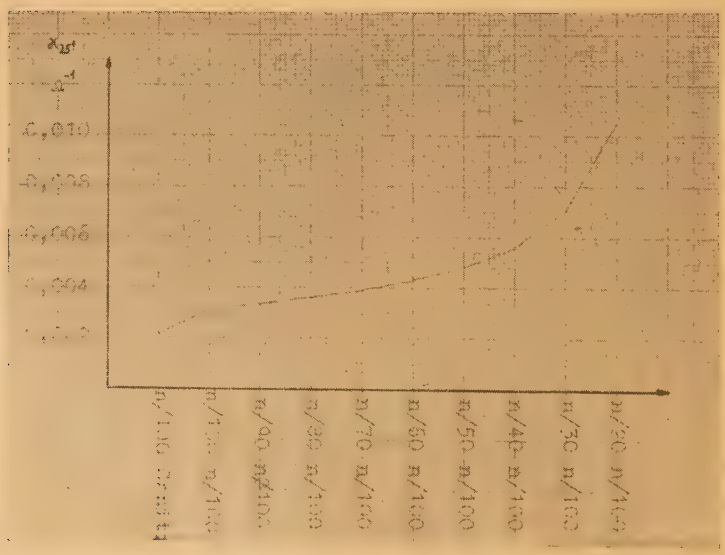


C. 1 e) **Die Ergebnisse der Bestimmung der elektr. Leitfähigkeit.**

a) Tabellarische Darstellung.

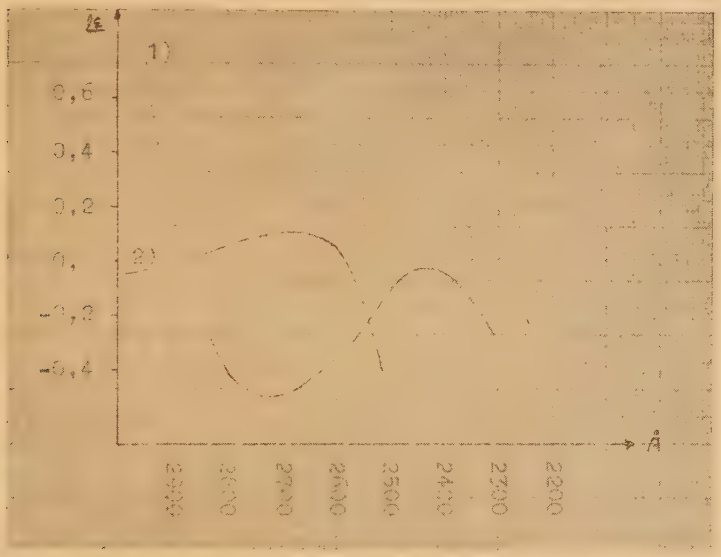
				Spez. Ltfgkt. Ω^{-1}
n/100	Calcnitritlsg.			0,00218
n/100	Theo.	n/100	Calc.	0,0031
n/100	Theo.	n / 90	Calc.	0,0033
n/100	Theo.	n / 80	Calc.	0,0036
n/100	Theo.	n / 70	Calc.	0,0039
n/100	Theo.	n / 60	Calc.	0,0043
n/100	Theo.	n / 50	Calc.	0,00485
n/100	Theo.	n / 40	Calc.	0,0057
n/100	Theo.	n / 30	Calc.	0,0071
n/100	Theo.	n / 20	Calc.	0,0105

b) Graphische Darstellung.



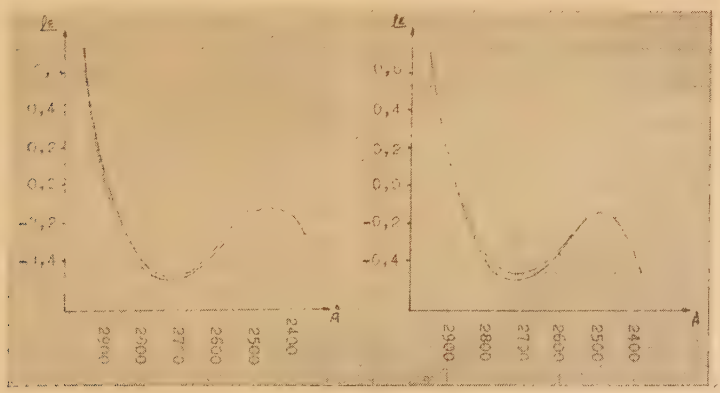
C. 2. **Die Ergebnisse der Absorptionsspektralanalyse.**

1. n/6000 Theobromincalcium 2. n/20 Calciumnitrit



n/6000 Theobromincalcium
+ n/6000 Calciumnitrit

n/6000 Theobromincalcium
+ n/6000 Calciumnitrit



gefunden ..... berechnet ------

C. 3. Die Ergebnisse der Dialysen.

Die angegebenen Kubikzentimeterzahlen sind Mittelwerte aus zwei Bestimmungen.

Für alle Dialysen gilt für die Anfangskonzentration des Theobromincalciums im Dialysator: 100% Dialysatorinhalt = 0,4003 gr Theobromincalcium. Bei allen Dialysen wurden zur Bestimmung des Theobromincalciums 50 cm³, zur Bestimmung des Calciumnitrits 40 cm³ des auf 200 cm³ aufgefüllten Dialysatorinhalts verwendet.

1. Dialysen von n/100 Theobromincalciumlösung.
   a) Dialysendauer: 30 Minuten.
   Verbrauch an n/10 Natronlauge: 4,36 cm³.
   Dem entsprechen 0,3489 gr Theobromincalcium = 87,2% des ursprüngl. Dialinh. an Theobromincalcium.
   Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}274$.
   b) Dialysendauer: 60 Minuten.
   Verbrauch an n/10 Natronlauge: 3,82 cm³.
   Dem entsprechen 0,3057 gr Theobromincalcium = 76,4% des ursprüngl. Dialinh. an Theobromincalcium.
   Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}269$.

2. Dialysen von n/100 Calciumnitritlösung.
   100% Dialinh. = 0,1321 gr Calciumnitrit.
   a) Dialysendauer: 30 Minuten.
   Verbrauch an n/10 Kaliumpermangenatlösung: 5,07 cm³.
   Dem entsprechen 0,0837 gr Calciumnitrit = 63,3% des ursprüngl. Dialinh. an Calciumnitrit.
   Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}915$.
   b) Dialysendauer: 60 Minuten.
   Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 3,20 cm³.
   Dem entsprechen 0,0528 gr Calciumnitrit = 40,0% des ursprüngl. Dialinh. an Calciumnitrit.
   Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}916$.

3. Dialysen von n/100 Theobromincalciumlösung + n/100 Calciumnitritlösung.
   A. Dialysen von n/100 Theobromincalciumlösung:
   a) Dialysendauer: 30 Minuten.
   Verbrauch an n/10 Natronlauge: 4,375 cm³.
   Dem entsprechen 0,3502 gr Theobromincalcium = 87,5% des ursprüngl. Dialinh. an Theobromincalcium.
   Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}267$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Natronlauge: 3,82 cm³.
Dem entsprechen 0,3057 gr Theobromincalcium = 76,4% des ursprüngl. Dialinh. an Theobromincalcium.
Hieraus rechnet sich : $\lambda_{60} = 0{,}269$.

B. Dialysen von n/100 Calciumnitritlösung:
100% Dialysatorinhalt = 0,1321 Calciumnitrit.
a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 5,085 cm³.
Dem entsprechen 0,08398 gr Calciumnitrit = 63,5% des ursprüngl. Dialinh. an Calciumnitrit.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}908$.
b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 3,23 cm³.
Dem entsprechen 0,05334 gr Calciumnitrit — 40,3% des ursprüngl. Dialinh. an Calciumnitrit.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}909$.

4. Dialysen von n/100 Theobromincalciumlösung + n/80 Calciumnitritlösung.

A. Dialysen von n/100 Theobromincalciumlösung:
a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Natronlauge: 4,39 cm³.
Dem entsprechen 0,3514 gr Theobromincalcium = 87,7% des ursprüngl. Dialinh. an Theobromincalcium.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}263$.
b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Natronlauge: 3,83 cm³.
Dem entsprechen 0,3066 gr Theobromincalcium = 76,6% des ursprüngl. Dialinh. an Theobromincalcium.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}267$.

B. Dialysen von n/80 Calciumnitritlösung:
100% Dialysatorinhalt = 0,1651 gr Calciumnitrit.
a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 6,36 cm³.
Dem entsprechen 0,1050 gr Calciumnitrit = 63,6% des ursprüngl. Dialinh. an Calciumnitrit.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}905$.
b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 4,03 cm³.
Dem entsprechen 0,0666 gr Calciumnitrit = 40,3 % des ursprüngl. Dialinh. an Calciumnitrit.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}909$.

5. Dialysen von n/100 Theobromincalciumlösung + n/60 Calciumnitritlösung.

A. Dialysen von n/100 Theobromincalciumlösung:
a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Natronlauge: 4,375 cm³.
Dem entsprechen 0,3502 gr Theobromincalcium = 87,5% des ursprüngl. Dialinh. an Theobromincalcium.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}267$.
b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Natronlauge: 3,84 cm³.
Dem entsprechen 0,3073 gr Theobromincalcium = 76,8% des ursprüngl. Dialinh. an Theobromincalcium.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}264$.

B. Dialysen von n/60 Calciumnitritlösung:
100% Dialysatorinhalt = 0,2201 gr Calciumnitrit.
a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 8,49 cm³.
Dem entsprechen 0,1402 gr Calciumnitrit = 63,7% des ursprüngl. Dialinh. an Calciumnitrit.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}902$.
b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 5,385 cm³.
Dem entsprechen 0,0889 gr Calciumnitrit = 40,4% des ursprüngl. Dialinh. an Calciumnitrit.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}906$.

6. Dialysen von n/100 Theobromincalciumlösung + n/50 Calciumnitritlösung.

A. Dialysen von n/100 Theobromincalciumlösung:
a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Natronlauge: 4,39 cm³.
Dem entsprechen 0,3514 gr Theobromincalcium = 87,7% des ursprüngl. Dialinh. an Theobromincalcium.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}263$.
b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Natronlauge: 3,84 cm³.
Dem entsprechen 0,3073 gr Theobromincalcium = 76,8% des ursprüngl. Dialinh. an Theobromincalcium.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}264$.

B. Dialysen von n/50 Calciumnitritlösung:
100% Dialysatorinhalt = 0,2642 gr Calciumnitrit.
a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 10,17 cm³.

Dem entsprechen 0,1679 gr Calciumnitrit = 63,5 % des ursprüngl. Dialinh. an Calciumnitrit.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}908$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 6,47 cm³.
Dem entsprechen 0,1068 gr Calciumnitrit = 40,4% des ursprüngl. Dialinh. an Calciumnitrit.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}906$.

7. Dialysen von n/100 Theobromincalciumlösung + n/40 Calciumnitritlösung.

A. Dialysen von n/100 Theobromincalciumlösung:

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Natronlauge: 4,39 cm³.
Dem entsprechen 0,3514 gr Theobromincalcium = 87,7% des ursprüngl. Dialinh. an Theobromincalcium.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}263$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Natronlauge: 3,83 cm³.
Dem entsprechen 0,3066 gr Theobromincalcium = 76,6% des ursprüngl. Dialinh. an Theobromincalcium.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}267$.

B. Dialysen von n/40 Calciumnitritlösung:
100% Dialysatorinhalt = 0,3303 gr Calciumnitrit.

a) Dialysendauer: 30 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 12,72 cm³.
Dem entsprechen 0,2101 gr Calciumnitrit = 63,6% des ursprüngl. Dialinh. an Calciumnitrit.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{30} = 0{,}905$.

b) Dialysendauer: 60 Minuten.
Verbrauch an n/10 Kaliumpermanganatlösung: 8,07 cm³.
Dem entsprechen 0,1333 gr Calciumnitrit = 40,3% des ursprüngl. Dialinh. an Calciumnitrit.
Hieraus rechnet sich: $\lambda_{60} = 0{,}909$.

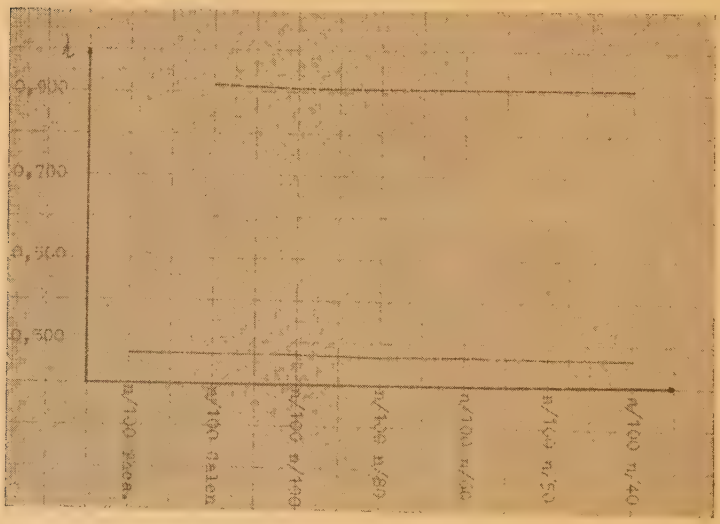
Eine weitere Steigerung der Calciumnitritkonzentration ließ sich wegen Erreichung der Löslichkeitsgrenze des Calciumnitrits in n/1 Natriumsulfatlösung nicht durchführen.

C. 3. **Uebersicht über die Ergebnisse der Dialysen.**

1. Tabellarische Darstellung der Dialysenergebnisse.

	Theobromincalcium			Calciumnitrit		
	λ_{30}	λ_{60}	Mittel	λ_{30}	λ_{60}	Mittel
n/100 Theobromincalclsg.	0,274	0,269	0,2715			
n/100 Calciumnitritlsg.				0,915	0,916	0,9155
n/100 Theo. + n/100 Calc.	0,267	0,269	0,268	0,908	0,909	0,9085
n/100 Theo. + n / 80 Calc.	0,263	0,267	0,265	0,905	0,909	0,907
n/100 Theo. + n / 60 Calc.	0,267	0,264	0,2655	0,902	0,906	0,904
n/100 Theo. + n / 50 Calc.	0,263	0,264	0,2635	0,908	0,906	0,907
n/100 Theo. + n / 40 Calc.	0,263	0,267	0,265	0,905	0,909	0,907

2. Graphische Darstellung der Dialysenergebnisse.



——— Theobromincalcium ------ Calciumnitrit

IV. Kritische Betrachtung der Untersuchungsergebnisse.

A. Coffein-Novocainhydrochlorid (Impletol).

1. Die durch die Untersuchungsverfahren 1 a bis 1 e ermittelten Eigenschaftskurven zeigen sämtlich einen deutlichen Knick bei der Konzentration n/50 Novocainhydrochlorid + n/100 Coffein. Bei weiterer Steigerung der Novocainkonzentration verlaufen die Kurven teilweise unregelmäßig.

Dieser Untersuchungsbefund läßt den Schluß zu, daß in wässeriger Lösung Novocainhydrochlorid und Coffein im molaren Verhältnis 2 : 1 zu einer Verbindung zusammentreten.

2. Es ist eine Erfahrungstatsache, daß bei der Absorptionsspektralanalyse selten die experimentell gefundenen Additionskurven mit den mathematisch ermittelten vollkommen übereinstimmen. Während bei den Aufnahmen n/6000 Coffein + n/6000 Novocainhydrochlorid und n/6000 Coffein + n/4500 Novocainhydrochlorid die gefundenen Kurven über den berechneten laufen, tritt bei der Aufnahme n/6000 Coffein + n/3000 Novocainhydrochlorid eine Aenderung in dem Sinne ein, daß hier die gefundene Kurve zum allergrößten Teil unter der berechneten läuft, und sich hierdurch wesentlich vom Verlauf der beiden anderen Additionskurven unterscheidet.

Auch dieser Befund spricht für das Zustandekommen einer Verbindung, die aus 1 Molekül Coffein und 2 Molekülen Novocainhydrochlorid besteht.

3. Die Ergebnisse der Dialysen ergeben nur eine sehr schwache Verminderung der Dialysengeschwindigkeit von Coffein bei der gemeinsamen Dialyse mit einer äquimolekularen Menge Novocainhydrochlorid. Ueberdies liegt diese Verzögerung noch annähernd in den durch die Bestimmungsmethoden bedingten Fehlergrenzen.

Eine deutliche Verzögerung der Dialyse von Coffein ist dagegen festzustellen bei der gemeinsamen Dialyse von n/100 Coffein- und n/50 Novocainhydrochloridlösung. Auch eine Verminderung der Dialysiergeschwindigkeit des Novocainhydrochlorid ist zu beobachten. Beide Komponenten dialysieren bei diesem Mischungsverhältnis gleich schnell. Bei weiterer Steigerung der Novocainkonzentration bleibt die Verminderung der Dialysiergeschwindigkeit des Coffeins erhalten, während die des Novocains wieder auf die ursprüngliche ansteigt.

Diese Dialysenergebnisse sind eine entscheidende Bestätigung der durch die Untersuchungsverfahren 1 und 2 gewonnenen Erkenntnis, daß sich in wässeriger Lösung Novocainhydrochlorid und Coffein verbinden und zwar nicht im molaren Verhältnis 1 : 1, sondern im molaren Verhältnis 2 : 1.

Das Wiederansteigen der Dialysiergeschwindigkeit des Novocainhydrochlorids beweist, daß über das Verhältnis 2 : 1 Novocain nicht gebunden werden kann. Das überschüssige ungebundene Novocainhydrochlorid bewirkt, da die gebildete Molekülverbindung nur wenig langsamer dialysiert als das freie Novocain, das rasche Wiederansteigen der Dialysiergeschwindigkeit auf die ursprüngliche Größe.

Bei den überschüssiges, freies Novocain enthaltenden Lösungen (n/40 und n/20) konnte kein Unterschied in der Größe der nach 30- und 60minütiger Dialyse ermittelten Dialysenkoeffizienten festgestellt werden. Der Grund ist ebenfalls in der geringen Differenz zwischen der Dialysiergeschwindigkeit des freien und gebundenen Novocains zu suchen.

Gleichzeitig zeigten die Ergebnisse der Dialysen, daß zwischen Impletol und einer äquimolekularen Novocainhydrochlorid-Coffeinlösung kein Unterschied besteht und daß damit die Bezeichnung des Impletols als komplexe Novocain-Coffein-Verbindung nicht gerechtfertigt ist.

B. Veronal-Pyramidon (Veramon).

1. Die durch die Untersuchungsverfahren 1 a bis 1 d gewonnenen Eigenschaftskurven zeigen, von geringen Unregelmäßigkeiten abgesehen, einen stetigen Verlauf. Uebereinstimmende Knickpunkte sind nicht zu beobachten. Bei keiner der gemessenen Eigenschaften ist ein über die Grenzen der Meßgenauigkeit hinausgehender Unterschied zwischen einer n/50 Pyramidon- + n/100 Veronallösung und einer äquimolekularen Veramonlösung festzustellen. Die bei einzelnen Eigenschaftskurven stärker hervortretende Unstetigkeit bei der Konzentration n/100 Veronal + n/100 Pyramidon rührt davon her, daß die betreffende Eigenschaft des an diesem Punkte neu hinzukommenden Pyramidons stärker bzw. schwächer ausgeprägt ist als die entsprechende des schon in Lösung befindlichen Veronals.

2. Da die Absorptionskurven von Pyramidon und Veronal in ihrem Verlauf nur einen gemeinsamen Bereich von etwa 75 Å aufweisen, läßt sich aus dem Vergleich von beobachteter und experimentell gefundener Additionskurve wenig schließen. Veronal läßt bei der Konzentration n/3000 keine meßbare Absorption mehr erkennen, während eine äquimolekulare Pyramidonlösung die für die Auswertung günstigste Absorption zeigt.

Aus diesem Grunde kann der annähernd gleiche Verlauf der Absorptionskurve von n/6000 Veramon und n/3000 Pyramidon immerhin als weiterer Beweis dafür gewertet werden, daß Veramon in wässeriger Lösung im Pyramidon und Veronal gespalten ist.

3. Die Dialysenkoeffizienten von Pyramidon und Veronal erfahren bei gemeinsamer Dialyse der Komponenten praktisch keine Veränderung. Alle anderen untersuchten molaren Konzentrationsverhältnisse ergeben den gleichen Befund; auch die Dialysen einer n/100 Veramonlösung lassen keine Verminderung der Dialysiergeschwindigkeit von Pyramidon und Veronal erkennen.

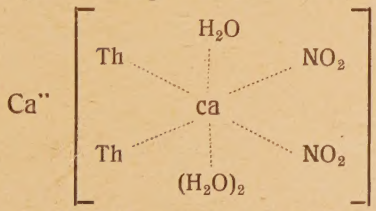
Die Ergebnisse der unter 1., 2. und 3. angeführten Untersuchungsverfahren beweisen somit übereinstimmend, daß

1. Veramon in wässeriger Lösung vollkommen in Veronal und Pyramidon gespalten ist,
2. Veronal und Pyramidon auch in keinem anderen molaren Verhältnis in wässeriger Lösung zu einer Verbindung zusammentreten.

C. Theobromincalcium-Calciumnitrit.

1. Die ermittelten Eigenschaftskurven zeigen ohne Ausnahme einen stetigen Verlauf. Der durch einen steileren Abfall der Kurven auf der Strecke n/100 Theobromincalcium nach n/100 Theobromincalcium + n/100 Calciumnitrit bedingte Knickpunkt kann nicht als Beweis für eine im Verhältnis 1 : 1 auftretende Komplexsalzbildung herangezogen werden. Er wird vielmehr in genau analoger Weise durch die S. 72 unter 1. für Veronal-Pyramidon gemachten Ausführungen erklärt.

2. Die experimentell ermittelten Absorptionskurven stimmen gut mit den theoretisch berechneten überein. Die Existenz eines äquimolekularen Komplexes aus Theobromincalcium und Calciumnitrit in wässeriger Lösung von der Kaufmannschen Formel



kann bereits durch diese Ergebnisse der Absorptionsspektralanalyse als widerlegt betrachtet werden.

3. Aequimolekulare Mengen Theobromincalcium und Calciumnitrit zeigen bei gemeinsamer Dialyse keine Verminderung ihrer Dialysiergeschwindigkeit. Auch bei Steigerung der Calciumnitritkonzentration dialysieren beide Komponenten ohne Verzögerung.

Uebereinstimmend beweisen somit die Ergebnisse aller Untersuchungsverfahren, daß eine Verbindung aus 1 Mol Theobromincalcium und 1 Mol Calciumnitrit in wässeriger Lösung nicht existiert; darüber hinaus zeigen sie noch, daß auch bei Steigerung der Calciumnitritkonzentration Kompfexbildung nicht stattfindet.

Lebenslauf.

Ich, Heinrich Rieder, wurde am 16. 9. 1913 als Sohn des Erbhofbauern Leonhard Rieder zu Sugenheim geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule zu Sugenheim von 1920—1924 besuchte ich die höhere Schule (Realschule II und Reformrealgymnasium) in Nürnberg und legte im Frühjahr 1933 die Reifeprüfung ab. Nach zweijähriger Tätigkeit als Apothekerpraktikant in Nürnberg widmete ich mich dem Studium der Pharmazie und Lebensmittelchemie an den Universitäten Würzburg und Erlangen. Im Juli 1938 legte ich in Erlangen das pharmazeutische Staatsexamen und im März 1940 das lebensmittelchemische Hauptexamen ab. Seit Januar 1939 bin ich mit vorliegender Arbeit beschäftigt.